

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1931

THÈSE

N° 59

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

MAURY, Louis-Antoine

Né le 12 Mai 1890, à Arles

LES TUMEURS CHEZ LE COBAYE

Revue Critique

JURY { *Président :* M. CHAMPY, professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs :* { M. PETIT, } professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire
 { M. ROBIN, } d'Alfort.

1931

VERSAILLES

IMPRIMERIE J. AUBERT et C^e

6, Avenue de Sceaux, 6

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1931

THÈSE

N° 59

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

MAURY, Louis-Antoine

Né le 12 Mai 1890, à Arles

LES TUMEURS CHEZ LE COBAYE

Revue Critique

JURY { *Président :* M. CHAMPY, professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs :* { M. PETIT, } professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire
 { M. ROBIN, } d'Alfort.

1931

VERSAILLES

IMPRIMERIE J. AUBERT et C^{ie}

6, Avenue de Sceaux, 6

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie.	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale	} DECHAMBRE et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	
	VERGE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES.

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN.

MM. VALADE.

MOUSSU (R.).

BRION.

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises
dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MES MAITRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT

A MES ANCIENS CAMARADES
DE L'ÉCOLE D'ALFORT

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS CHARMASSON

*à qui m'unit une amitié déjà vieille de trente
ans, jamais défailante.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE MARCEL PEZET

*dont l'amitié fut toujours pour moi un pré-
cieux réconfort.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS PLACIDI

Inspecteur sanitaire de la Ville de Marseille
Préparateur de Pathologie expérimentale à la Faculté de Médecine
de Marseille

Remerciements et sentiments amicaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. MOIROUD

Chirurgien des Hôpitaux
Chargé d'Agrégation à la Faculté de Médecine de Marseille

Amitiés et reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A. M.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PEYRON,
de l'Institut Pasteur
et de l'Université d'Aix-Marseille

A mon Président de thèse,
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAMPY,
de la Faculté de médecine de Paris

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETIT
A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBIN
de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort

LES TUMEURS CHEZ LE COBAYE

(Revue Critique)

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, c'est avec une certaine émotion que je me remémore les années déjà lointaines, passées à l'Ecole d'Alfort. Mes premiers mots seront pour adresser un commun hommage à tous ceux qui ont eu la charge de m'initier à la Médecine Vétérinaire. Aujourd'hui, j'apprécie mieux encore leur tâche ardue, ingrate, ainsi que leur désintéressement absolu — fleur bien rare en ce siècle de mercantilisme. Leur haute conscience professionnelle fait le plus grand honneur à la Vétérinaire tout entière. Qu'ils veuillent bien accepter l'expression très respectueuse de ma vive et profonde reconnaissance.

A tous ceux qui m'ont fait bénéficier du fruit de leur expérience, qui m'ont aidé dans ma tâche, j'adresse ce modeste travail, hommage de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

Nous présentons comme thèse inaugurale une étude critique portant à la fois sur les tumeurs spontanées et les tumeurs expérimentales du cobaye. Pour les premières, comme pour les secondes, il n'existait encore aucune étude synthétique récente. Il nous a donc paru intéressant, sur les conseils de M. le Professeur Peyron, de combler cette lacune.

On sait que, depuis une quinzaine d'années, la pathologie comparée des tumeurs a vu son étude passer au premier plan à la suite des nouvelles méthodes de cancérisation expérimentale (goudron, rayon X, radium, parasites divers, virus, etc...) et des notions récentes sur la prédisposition héréditaire de l'individu, celle de la race ou de l'espèce.

Parmi les rongeurs, la souris et le rat ont fait l'objet d'études minutieuses, aussi bien pour les tumeurs spontanées que pour les greffes et les cancers provoqués. Citons pour la souris : Borrel, Murray, Haaland, Tyzzer, Loeb, miss Slye; pour le rat : Bullock et Curtis. Le cobaye a évidemment une importance moindre en ce qui concerne les tumeurs spontanées qui restent très rares, et on a pu croire longtemps qu'il en serait de même pour les tumeurs provoquées. Mais les travaux fondamentaux de Kazama et de Leitch sur les cancers de la vésicule biliaire et surtout ceux, tout récents, de Daels et Biltris sur l'action cancérogène du radium et des rayons X montrent que le cobaye peut être utilisé pour les études de cancérologie expérimentale, et, de même que pour le lapin, il est inutile d'insister sur les avantages qu'il y aurait à disposer d'animaux plus volumineux et de vie plus longue que la souris et le rat (saignée plus facile, transfert d'une immunité éventuelle, greffes de durée plus longue, etc.).

DIVISION DU SUJET

Le livre I réunit les divers cas de tumeurs spontanées classées d'après leur siège et leur nature.

CHAPITRE I : Epithéliomes de la glande mammaire.

CHAPITRE II : Epithéliomas viscéraux divers (parmi lesquels, un beau cas de tumeur maligne du cortex surrénal, dû au biologiste russe *Roskin*).

CHAPITRE III : Sarcomes de types divers, parmi lesquels le liposarcome greffé à l'Institut Anglais du Cancer offre un intérêt spécial.

Le livre II envisage les tumeurs expérimentales :

1° Celles de la vésicule biliaire, par inclusion de corps étrangers, qui furent les premières obtenues;

2° Celles des poumons, intéressantes, mais encore discutables;

3° Les tumeurs par rayons X et radium, réalisées récemment par *Daels* et *Biltris* et qui représentent un progrès considérable dans la biologie et la pathologie générale des tumeurs.

Le livre III est consacré à l'étude critique et aux conclusions.

LIVRE PREMIER

CHAPITRE PREMIER

Epithéliomes mammaires

I. *Cas de Sternberg* (1913). — La préparation provient d'un cobaye toujours bien portant et trouvé mort un jour dans sa cage.

Autopsie. — La région abdominale inférieure est rendue proéminente par une tumeur située dans la région de la mamelle droite, au-dessus de laquelle la peau est largement ulcérée. La tumeur est située entre la peau et les muscles abdominaux et adhérente, par places, à la peau. Volume d'une pomme, tissu gris blanc ou gris rougeâtre, en grande partie nécrotique. Mamelle gauche sans modification. Dans le voisinage des mamelles, ganglions hypertrophiés. Sur la plèvre et les parties les plus superficielles du poumon, nodules isolés gris blanc, circonscrits, gros comme une tête d'épingle.

Examen histologique. — Tumeur située dans le tissu sous-cutané, divisée en nodules et lobes par de larges traînées conjonctives; ces nodules et lobes sont composés de boyaux glandulaires, revêtus d'un épithélium cubique ou cylindrique unistratifié le plus souvent, rarement pluri-stratifié, rappelant les acini de la mamelle. Dans quelques parties de la tumeur, les cellules forment aussi des cordons solides plus ou moins larges et des nids, à l'intérieur desquels on voit souvent des mitoses irrégulières multipolaires.

Les petits nodules du poumon se composent de cordons cellulaires de la même structure, situés en partie dans les

voies lymphatiques, en partie dans la lumière des alvéoles.

Les ganglions hypertrophiés ne présentent pas d'éléments néoplasiques.

Diagnostic : Adénocarcinome avec métastases.

On n'a pas fait de greffes, l'animal n'ayant été autopsié que plusieurs heures après sa mort.

II. *Cas de Jones* (1915) (fig. 1). — Femelle âgée ayant récemment allaité. Tumeur de la mamelle gauche sans adhérences cutanées ou musculaires. Dimensions $4,5 \times 4 \times 3,5$.

Surface de section grise, mince capsule, petite zone plus claire d'1 cm. $1/2$ à contenu laiteux paraissant se continuer avec le centre nécrotique jaunâtre de la tumeur. Rien dans les ganglions ni dans les viscères.

Grefte au trocart, le 30 octobre 1914, sur 16 animaux jeunes de 2 à 3 semaines dans le tissu sous-cutané de l'aîne et les muscles de la partie supérieure de la jambe. Le 15 janvier 1915 un seul des animaux montre un nodule positif, on l'extirpe partiellement le 20 janvier et on le greffe à une nouvelle série de cobayes.

Récidive 3 semaines après — 8 mars 1915. — Autopsie. Tum. de la jambe ($2 \text{ cm.} \times 1,6$), infiltrant le muscle sous-jacent. Adénopathie inguinale ($1,2 \times 1,6$). A l'ouverture de la cavité péritonéale, grosse tumeur ($6,63 \times 8$) étendue à droite du foie au cœcum; elle a été probablement la cause de la mort. L'auteur considère qu'il ne s'agit pas d'une métastase, mais d'une greffe, le trocart ayant dû traverser la paroi abdominale.

Les greffes de la 2^e génération. — *Série A.* — 20 janvier 1915. 30 animaux jeunes greffés dans les muscles de la jambe et les tissus sous-cutanés de l'aîne.

Un nodule apparaît chez un animal le 26 février, un second sur un autre le 8 mars, deux autres sur un troisième. L'un d'eux (n° 9 — jambe), partiellement extirpé, est greffé à 20 animaux et sera le point de départ de la 3^e génération, série A.

Le 1^{er} mai, cette même tumeur récidive; on l'extirpe partiellement, et on greffe une nouvelle série de 25 animaux (qui représenteront la troisième génération de la série B). Sur l'autre animal (n° 38), la tumeur de la jambe, extirpée, est greffée à la seringue, dans les muscles de la jambe, sur 5 animaux jeunes.

15 mai 1915, extension rapide de la récidive chez l'animal 38 et surtout 9.

18 juin, mort du cobaye 9. Adénopathie inguinale. Rien dans les viscères, sauf, dans le rein, métastase microscopique.

Les greffes de la troisième génération. — *Série A.* — Sur les 20 cobayes ayant reçu des greffes de la tumeur n° 9 le 30 mars, 3 présentaient le 11 mai des nodules perceptibles. La tumeur du n° 103, extirpée, fut greffée à 5 cobayes jeunes, celle du n° 77 à 20 autres, celle du 67 à 15 autres. Ces greffes, qui auraient représenté la 4^e génération, ont dû échouer, car il n'en est plus question dans le mémoire.

D'une façon générale, le pourcentage des tumeurs greffées et la rapidité de leur évolution ont augmenté progressivement, suivant la loi habituelle.

Structure histologique. — *Tumeur spontanée.* — Carcinome glandulaire dont la zone de prolifération est représentée par une bande périphérique assez mince. Éléments cellulaires volumineux à noyaux vésiculeux, quelques mitoses, vaisseaux abondants, pas d'hémorragies, lésions nécrotiques dans le centre de la tumeur. Au niveau d'un des gros canaux galactophores dont le revêtement fait saillie dans la lumière, infiltration du tissu sous-jacent par les éléments néoplasiques. Sur le canal lui-même, simple hyperplasie collatérale; dans le reste de la glande, simple lésion chronique inflammatoire ou précancéreuse.

Tumeurs greffées (fig. 1). — Ordinairement, les éléments néoplasiques forment des massifs pleins sans architecture acineuse. Les vaisseaux sont plus nombreux que dans la tumeur spontanée.

III. *Cas de Blumensaat et Ch. Champy.* — Vieille femelle

de cobaye (4 ans). Tumeur de la région mammaire droite, volume d'une petite mandarine, animal pas très amaigri. A l'incision, il s'échappa un magma de substance caséuse de la partie centrale. La masse de la tumeur est blanche et de consistance encéphaloïde, bien limitée du côté du muscle. Pas de ganglions, aucune métastase.

Ovaire droit un peu kystique; ovaire gauche, kyste du volume d'une prune. Poumons parsemés de petites taches noires. Le péritoine hépatique présente de petits points blancs d'aspect parasitaire (au microscope, nématodes de 1 cm. 1/2 de long environ, mobiles; on n'a pu les déterminer).

A la coupe, la tumeur présente une structure irrégulière avec des nodules plus gris et plus consistants, le centre est dégénéré. La masse principale de la tumeur est constituée par un tissu lipomateux avec cellules réduites à des vésicules renfermant une grosse gouttelette de graisse.

Vers les points dégénérés, les cellules paraissent tout à fait mortes, et le noyau est indistinct. Ça et là, dans les parties non dégénérées, on trouve des travées irrégulières de cellules avec cytoplasme assez abondant, ressemblant à des cellules graisseuses encore peu chargées de graisse. Ces cellules se groupent plus volontiers autour des vaisseaux, tandis que les centres nécrotiques sont le plus souvent dans les régions mal irriguées.

Les points grisâtres sont constitués par un épithélioma typique; les travées de cellules épithéliales forment des boyaux irréguliers, très serrés, laissant entre eux une très mince lamelle de tissu conjonctif. Quelques travées sont perméables et montrent même, ça et là, une lumière assez large. La paroi est alors constituée d'une seule couche épithéliale avec des cellules myoépithéliales (plus rares et plus aplaties que dans la mamelle normale).

Dans ces tubes perméables, on voit un grand nombre de cellules épithéliales tomber dans la lumière en se chargeant de graisse.

A la périphérie de ces noyaux gris, on voit que la tumeur épithéliale de ce type, qui paraît primitive, passe, par des

transitions insensibles, à la tumeur de structure lipomateuse. Les cellules épithéliales se chargent de graisse en grand nombre et, comme le volume des cellules ainsi transformées est très augmenté, l'architecture des boyaux épithéliaux se trouve tout à fait bouleversée. On voit les boyaux se continuer avec des travées irrégulières de cellules faiblement chargées de graisse.

Il est difficile de dire si le lipome est formé des seules cellules épithéliales ou si les éléments conjonctifs avoisinants participent à sa formation.

Il paraît évident que les cellules épithéliales contribuent pour une grande part à le former. Ce qui montre bien que nous avons affaire à une tumeur primitivement épithéliale qui a subi une sorte de dégénérescence graisseuse, c'est que :

1° Des noyaux de structure épithéliomateuse pure se rencontrent dans des points éloignés les uns des autres ;

2° Dans beaucoup de régions où les cellules incomplètement graisseuses sont abondantes, on trouve, parmi elles, quelques boyaux épithéliaux perméables ou non qui ne sont pas encore complètement transformés.

D'ailleurs, dans la partie lipomateuse pure, on n'observe aucune image de division cellulaire. Au contraire, dans les boyaux épithéliomateux, les karyokinèses sont très nombreuses. A noter, d'autre part, une curieuse végétation de l'épithélium cutané paraissant provenir de l'épithélium sans poils du pis et de son aréole.

Elle donne des invaginations profondes qu'on retrouve jusque dans le milieu de la tumeur et qui sont parfois extrêmement atypiques et végétantes. Au niveau de ces végétations, le lipome atteint parfois directement l'épithélium. Les nématodes font complètement défaut dans la tumeur. Les auteurs remarquent que le fait n'a rien de surprenant, car la tumeur était probablement très ancienne. Ils soulignent, d'autre part, la prolifération concomitante des acini glandulaires et de l'épiderme aréolaire.

Champy et *Keller* ont, en effet, étudié les effets proliférants de l'hormone ovarienne sur la glande mammaire des

femelles de cobaye castrées. Ils ont observé une synergie de même ordre dans les poussées de croissance déterminées par les extraits.

Les kystes observés sur les ovaires (épithélium cylindro-cubique d'origine wolffienne ou germinative) pourront également être rapportés à une influence hormonique. Le fait que l'utérus est normal, alors que l'hormone folliculaire agit à la fois sur l'utérus et la mamelle, doit faire attribuer plutôt l'origine de la tumeur mammaire à un facteur d'excitation purement local.

Déductions et Remarques. — Ce petit nombre de tumeurs, contrastant avec la facilité d'examen et le grand nombre d'animaux observés, suffit déjà à établir l'immunité du cobaye vis-à-vis des tumeurs de la mamelle. De ce point de vue, le contraste entre le cobaye (ainsi que le lapin) et la souris est des plus net. A quoi tiennent ces différences? Il ne saurait être question d'aborder spécialement cette étude difficile qui est celle de la pathogénie générale des tumeurs. Dans la conception parasitaire, développée par *Borrel* (acariens dans les tumeurs de la peau humaine, muspicea dans les tumeurs mammaires de la souris, etc.), cette immunité peut être rapportée à l'absence ou à la rareté des parasites chez le cobaye.

Toutefois, il faut reconnaître que ces données, d'ailleurs intéressantes, ne paraissent pas, jusqu'ici, être confirmées, du moins en ce qui concerne la pathologie comparée des tumeurs mammaires. Au contraire, le rôle des facteurs endocriniens dans la genèse des états pré-cancéreux mammaires vient de passer au premier plan, en particulier à la suite des études expérimentales de *Goormaghtigh* (Bull. Ass. Cancer, 1930) établissant la production de la maladie kystique par injections répétées de folliculine chez la souris.

D'autre part, l'importance depuis longtemps reconnue de la stase des produits de sécrétion (en particulier dans les défauts et les retards d'involution), vient d'être récemment démontrée, chez la femme, par les recherches d'*Adair* et de *Bagg* au Memorial Hospital de New-York (*Breast stasis*

as the cause of mammary cancer. Internat. clinics IV, série 35, pp. 19-26, 1925). Du reste, avant ces investigations cliniques, un anatomo-pathologiste américain, *Mac Farland*, dans diverses publications et dans son livre (*The breast*, Heinemann ed., London 1918), avait mis en évidence, sur un matériel étendu, la genèse par poussées successives, après chaque grossesse, de formations kystiques (acini résiduels) correspondant à une involution défectueuse ou retardée. Ces lésions pré-cancéreuses s'observent soit chez des multipares (allaitement interrompu), soit chez des nullipares (avortement); elles correspondent aux aspects dits idrosadénoïdes que certains auteurs (*Letulle*, *Krompecher*) rapportaient, à tort, à des inclusions sudoripares. L'observation de *Champy* et *Blumensaat* est pour le cobaye le premier document apportant des données relatives aux facteurs endocriniens.

En ce qui concerne le cycle histo-physiologique de la mamelle chez cet animal, nous disposons depuis longtemps des études importantes de *Loeb* et de ses collaborateurs (1), mais elles portent uniquement sur l'état normal et, jusqu'ici, ces auteurs n'ont pas apporté de documents relatifs aux états précancéreux ou aux tumeurs malignes elles-mêmes. L'exposé le plus récent de *Loeb* vient d'être donné sous une forme concise dans le traité de *Cowdry* (*Special Histology*, Tome II, 1928). Il est curieux de noter qu'il ne semblait pas connaître, à cette époque, la série d'études spéciales consacrées à la question des cellules interstitielles de la mamelle par *Brugnatelli*, *Gérard*, *Peyron*, *Corsy*, *Benoît* et *Tuma* (de Prague).

On trouvera la bibliographie correspondante dans les mémoires récents de *Peyron* et *Corsy* (Bull. Ass. Cancer 1925 et 1927), qui démontrèrent : 1° l'argentaffinité de ces

(1) *Loeb*, *Leo*, and *Hesselberg*, *Cora* (1917). The cyclic changes in the mammary gland under normal and pathological conditions. I The changes in the non pregnant guinea-pig. *J. Exp. Med* 25, 285. II. The changes in the pregnant guinea-pig, the effects of lutein injections, etc. Ibid p. 305. *Loeb*, *Leo*, and *Karamitsu*, *Choizu*. (1921). The influence of lactation on the sexual cycle in the rat and guinea-pig. *Am. Journ. Physiol.* 55, 443.

éléments lipocholestérinogènes; 2° leur sortie en abondance dans la mamelle de la jument aux premières phases de l'imprégnation gravidique (colostrum). Il est vraisemblable que ces éléments à fonction trophique et peut-être endocrine représentent le siège, sinon exclusif, du moins prédominant, des relations synergiques de la glande mammaire avec les cellules interstitielles de l'ovaire, le corps jaune et le placenta. Jusqu'ici, elles n'ont pas été spécialement étudiées chez le cobaye, alors qu'elles sont faciles à observer dans la mamelle gravidique de la jument, plus rares chez la femme, très nombreuses chez la chatte et surtout la chienne, en particulier dans les tumeurs.

Quoi qu'il en soit, le succès obtenu dans les greffes du cas de *Jones* confirme l'intérêt qui doit s'attacher dorénavant à la recherche des tumeurs mammaires du cobaye.

CHAPITRE II

Tumeur des capsules surrénales (Cortex)

Cas de Roskin (1930) (fig. 2). — Cobaye chez lequel on a trouvé, par hasard, une tumeur grosse comme une noix sous la peau du ventre, d'autres comme un petit pois au cou et dans l'aîne.

A l'autopsie, une tumeur sur le mésentère et une plus volumineuse tenant la place de la surrénale : cette dernière était la tumeur primitive. Le biologiste russe en a fait une étude minutieuse après fixation par une série de liquides (Zenker, Flemming, Birsch-Hirschfeld) et, d'autre part, imprégnation par les méthodes de Cajal et Del Rio Hortega.

Macroscopiquement, tumeur de teinte claire, solide, avec nécrose centrale. Dans les tumeurs jeunes, 20 à 25 jours après la greffe, très peu de zones nécrotiques. Pas de capsule bien développée; par places, couche conjonctive superficielle plus ou moins nette; tendance nette à la croissance infiltrante.

Les coupes de la grande tumeur sous-cutanée présentent une structure très voisine de celle de la surrénale normale et tout à fait identique à celle de la tumeur surrénale (même structure cytoplasmique, cellules géantes, graisses, glycogène, pigment).

Noyau et plasma. — Cellules ovales ou polymorphes avec, parfois, prolongements pseudopodiques. Dans l'ensemble, polymorphisme. Noyaux le plus souvent ronds ou un peu ovoïdes; on trouve aussi des noyaux allongés et incurvés. Les noyaux de cette tumeur comparés avec ceux des cellules surrénales ont des propriétés de colorabilité identiques.

Quelques cellules présentent des noyaux 2 et 3 et même 5 fois plus grands; on trouve aussi, parfois, de grandes cellules à 2-3 noyaux.

Mitochondries. — Aspect très variable. Quelques cellules ne possèdent que quelques mitochondries également réparties dans tout le plasma. Plus typiques sont les cellules où les mitochondries remplissent le plasma en se répartissant plus ou moins régulièrement sur toute la cellule ou en s'accumulant dans une de ses parties. Dans ce cas, les formes en grains ou en bâtonnets constituent la masse principale.

À côté de ces cellules avec mitochondries sous forme de bâtonnets courts, il y en a d'autres, avec bâtonnets très longs, qui se laissent colorer parfois avec l'hématoxyline au fer ou d'après la méthode d'Ikeda, mais qui, fréquemment, donnent l'aspect particulier de la structure des mitochondries qu'on peut comparer à l'image de la formation de spores des bactéries. Dans ce cas, on voit, à l'intérieur des mitochondries pâles, 2-3-4 grains fortement colorés. Très caractéristiques pour la tumeur sont les cellules avec des mitochondries fortement gonflées. Ces mitochondries hypertrophiées peuvent revêtir la forme de petites masses homogènes. On peut voir, à côté de ces petites masses arrondies, des formes en bâtonnets. Fréquemment, on voit quelques petites masses pour ainsi dire accolées et formant des amas de 4 à 6 mitochondries. Les mitochondries peuvent atteindre un volume considérable.

Enfin, il faut signaler un aspect particulier, où les mitochondries, en s'unissant, forment une couronne autour du noyau.

Ces constatations n'ont été faites que dans les cellules cancéreuses normales et manquaient complètement dans les cellules en dégénérescence.

Glycogène (Méthode de Best). — Il se voit sous forme de petits grains dans tout le corps cellulaire, mais, le plus souvent, les grains sont réunis en groupes isolés; enfin, on

peut voir le glycogène sous forme de masses compactes au voisinage des noyaux. Ce fait, assez rare dans la tumeur, n'est pas sans importance. Une série de circonstances influent sur la fréquence et les dimensions des inclusions glycogéniques : l'âge de la tumeur, la situation de la portion examinée, le stade de développement de la cellule. En tout cas, le glycogène ne se trouve que dans un nombre relativement peu élevé de cellules. Une grande partie des cellules, surtout celles qui ne présentent pas de dégénérescence, est dépourvue de glycogène. Les cellules contenant du glycogène se voient le plus fréquemment dans le voisinage des zones nécrotiques.

Lipoïdes. — Toutes les cellules de la tumeur sont extrêmement riches en lipoïdes. On les voit sous forme de très petites gouttelettes réparties dans tout le corps protoplasmique, ou bien on voit, à côté, des gouttelettes plus grosses réparties de façon uniforme. Parfois les gouttelettes lipoïdes forment des amas situés contre le noyau.

L'appareil de Golgi. — Pour son étude, la méthode de Ramon et Caja (urane-argent) s'est montrée la meilleure. Parfois l'appareil de Golgi a la forme d'une couronne disposée étroitement autour du noyau : cette forme est très rare. Une forme plus habituelle est représentée par une « couronne » déchirée. Fréquemment, on voit des cellules dans lesquelles les différentes parties de la « couronne » désagrégée s'éloignent du noyau et se répartissent soit d'un côté de la cellule, soit dans tout le plasma sous forme de fils recourbés ou tordus. Dans la majorité des cas, cependant, l'appareil forme « un cordon » s'imprégnant fortement. A noter une autre forme anormale : à côté de parties filiformes, on a des granules soit indépendants, soit accolés. A côté de ces cellules, on en trouve aussi fréquemment d'autres dans lesquelles les différentes parties de l'appareil de Golgi se sont transformées en corpuscules arrondis relativement gros avec une couche périphérique s'imprégnant fortement. Ces corpuscules arrondis peuvent coexister, dans les cellules, avec des filaments contournés.

La méthode de Baginski. — Parmi les méthodes ayant pour but de caractériser chimiquement les cellules des « hypernéphromes », l'auteur a utilisé celle de Baginski; elle a été négative en ce qui concerne la recherche de l'adrénaline. On a trouvé des inclusions cellulaires que nous devons signaler. Une série de cellules présentait, sur un fond incolore, de petites granulations noires réparties soit sur tout le corps cellulaire, soit dans une partie de la cellule, fréquemment à proximité du noyau; on observe ces granulations au bord des vacuoles.

Greffes. — Depuis octobre 1927, on a fait sur des cobayes des greffes sous-cutanées, actuellement à la 20^e génération. Au bout de 10 à 15 jours, on peut palper une très petite tumeur dure qui augmente rapidement et qui, au bout de 30 à 45 jours, atteint le volume d'une noix. A ce moment, le cobaye meurt. Pour chaque série de greffes, on a utilisé de 10 à 12 cobayes; le pourcentage des résultats positifs oscillait entre 40 et 90. La tumeur présente, par conséquent, vis-à-vis des tumeurs décrites par *Lubarsch* et *Kleinkuhner*, une bien plus grande transplantabilité; les sarcomes de ces auteurs perdaient peu à peu leur malignité. A noter qu'au bout d'une série de transplantations, la tumeur perdit sa structure primitivement semblable à celle du cortex surrénal.

Roskin rappelle, à cette occasion, les résultats obtenus par la greffe de la surrénale normale. *Schmieden*, par greffe dans le rein, obtient des formations très particulières dont la structure rappelle celle d'une tumeur. *Lecène* obtient des tumeurs du type des hypernéphromes. *Neuhäuser*, par greffe dans le rein de lapins nouveau-nés, observa des tumeurs dont il dit qu'il les aurait prises pour des véritables tumeurs malignes, s'il les avait rencontrées chez l'homme.

Ce cas très important apporte dans la pathologie comparée du cancer le premier exemple d'une greffe de tumeur surrénale. Il s'agit d'un cortico-surrénalomé, type dont la malignité est moins exceptionnelle que celle du paragangliome. Les tumeurs des générations successives, si elles ne reproduisent pas jusqu'à l'identité les caractères cyto-

giques de la tumeur spontanée, n'en gardent pas moins la structure générale et l'air de famille des tumeurs corticales.

Ovaire

I. **Tumeurs.** — *Cas de Montroni* (1930). — Embryome probable. Poids 100 gr. Femelle adulte; tumeur ayant complètement détruit l'ovaire droit; surface de section grisâtre avec points rouges, criblée en certains points de petits microkystes. Ovaire du côté opposé, intact.

Histologiquement, microkystes très variables dans leurs dimensions, leur structure, ici cubo-cylindrique, ailleurs endothéliforme et assez souvent papillifère. L'auteur insiste sur l'amiboïsme des éléments épithéliaux d'après les notions développées par un embryologiste italien, *Ruffini*, sur le stichotropisme. En certains points, on retrouve des formations glandulaires réparties en lobules plus ou moins nets; elles sont constituées par de petits tubes, ordinairement de 20 à 30, au voisinage d'un gros kyste [la figure 2, rapprochée du texte, laisse plutôt l'impression d'ébauches glandulaires d'origine endodermique analogues à celles de l'appareil respiratoire, si fréquentes dans les embryomes]. L'auteur insiste sur l'épaisseur du revêtement de certains kystes, et une de ses figures (4), montrant de nombreuses mitoses au voisinage de la lumière, correspond sans aucun doute à une formation embryonnaire avec de nombreux éléments germinatifs en cinèse. La fig. 5 paraît se rapporter également à une formation neuro-épithéliale, les cellules bordant la cavité centrale gardent seules le type épendymaire, et, dans toute la zone périphérique, l'aspect de neurosponge est déjà réalisé. L'auteur indique simplement, à ce propos, l'analogie de ces formations avec celles des folliculomes de l'ovaire. Il conclut en adoptant le diagnostic d'adénokystome avec transformation carcinomateuse déjà réalisée dans la plus grande partie de la tumeur, sous forme de masses diffuses et de cordons pleins; en ce qui concerne l'origine, il lui paraît difficile d'apprécier s'il s'agit d'une tumeur du revêtement ovarien ou d'un embryome.

Cette intéressante tumeur représentait vraisemblablement un embryome de même ordre (mais beaucoup plus différencié ou complet) que les complexus observés par *Loeb*, *Branca*, *Peyron*, *Corsy* et *Lelièvre* que nous allons étudier plus loin.

II. Complexus parthénogénétiques et embryomes. — (Fig. 3). — L'ovaire de la femelle vierge constitue pour cette étude un objet de choix : c'est pourquoi, dès le début des études embryologiques, il a été l'objet d'investigations répétées.

Nous allons résumer ici les données essentielles, renvoyant pour les détails à l'étude fondamentale de *Peyron*, *Corsy* et *Lelièvre* (Ass. du Cancer, nov. 1927). On peut distinguer, dans l'évolution de la question, deux phases : d'une part, la démonstration générale d'une segmentation parthénogénétique des ovules, et, de l'autre, la mise en évidence d'œufs ou de blastodermes à un stade relativement avancé avec ébauches organoïdes, en particulier chorio-placentaires. Les études de *Peyron* et de ses collaborateurs ont tendu à établir ou à confirmer que le kyste dermoïde de l'ovaire, si fréquent en pathologie humaine, représente un embryome parthénogénétique.

Première phase. — *Henneguy* (1893) puis *Janosik* (1896) parlèrent les premiers de parthénogenèse à propos de l'atrésie des follicules ovariens. Toutefois, cette notion fut énergiquement contestée par *Bonnet*, qui, dans une revue critique importante (1900), essaya de démontrer que les figures mitotiques, ainsi que les groupements de blastomères ou supposés tels, étaient purement dégénératifs. Néanmoins, *Spuller* (1901) et *Van der Stricht* (ce dernier d'après l'étude de la chauve-souris) observent une division des ovocytes II, ne pouvant être considérée comme une simple anomalie du globule polaire ou une fragmentation dégénérative. Dès cette époque, *Loeb*, dont les travaux fondamentaux vont être retrouvés plus loin, établissait également que ces complexus issus de fragmentation parthénogénétique représentaient une évolution progressive.

Ultérieurement, on trouve à signaler les conclusions négatives de *Rubaschkin* en 1906, confirmant celles de *Bonnet* et la série des études d'*Athias* 1908-1909. Le biologiste portugais, après une étude d'ensemble sur divers mammifères, n'aboutit pas à des conclusions précises et penche plutôt vers la négative.

On trouve ensuite une série de travaux; ceux de *Newman* (*Armadillo* 1913), de *Samson* (*Microtus amphibius* 1920), qui confirment la nature parthénogénétique du processus, mais ne peuvent le suivre au delà des stades de 8 et de 4 blastomères. *Kingery* (1914, souris blanche) revient à l'opinion négative de *Bonnet*. En 1923, *Courrier* découvre, chez une femelle de trois mois, une vésicule embryonnaire constituée par une seule assise de cellules cubiques correspondant au trophoblaste. Il observe ensuite avec *Oberling* un complexe plus volumineux correspondant au placenta avec des syncytiums et des éléments de type Langhans. En 1925, *Branca* apporte, d'une part, de nouveaux documents sur la segmentation de l'ovule et les premiers follicules atrésiques, et, de l'autre, un nouveau cas d'ébauches placentaires. Enfin, en 1927, *Peyron*, *Lelièvre* et *Corsy*, ont pu étudier minutieusement un complexe pathénogénétique, une formation placentaire constituée par un massif central d'éléments clairs et de trabécules syncytiales périphériques infiltrant le stroma. Ce cas, dont la description histologique ne saurait être reproduite ici intégralement, est remarquable par l'infiltration des masses plasmodiales dans les cavités vasculaires du hile et dans le corps jaune.

L'étude synthétique faite dans le mémoire de *Peyron* et de ses collaborateurs les a conduits à répartir en plusieurs groupes de valeur morphologique croissante l'ensemble des formations observées jusqu'ici par les divers auteurs.

1° Complexus constitués par quelques éléments parfois privés de noyau et à caractère d'emblée dégénératif. Ils furent pendant longtemps exclusivement rapportés à des phénomènes dégénératifs au cours de l'atrésie. *Hoche* et *Morlot*, sur l'ovaire d'une jeune fille, ont observé un com-

plexus analogue qu'on pourrait d'ailleurs également rattacher aux stades suivants.

2° Complexus des blastomères n'ayant pas atteint la 3° mitose de segmentation.

3° Complexus ayant atteint ou dépassé le stade précédent. Ils correspondent, suivant les cas, à une morula, à une blastula, à un blastoderme proprement dit (feuillet, ébauche, organoïdes et trophoblastiques). Ces derniers documents sont très intéressants, mais rares. Sur 300 animaux examinés, *Loeb* trouve 13 fois ces complexus avec ébauches placentaires, le plus souvent sur des cobayes jeunes (1 à 6 mois), et une seule fois sur un adulte. *Branca*, sur 112 ovaires débités en série (60 animaux), trouve une seule formation de cet ordre. En y ajoutant le cas *Lelièvre-Peyron*, le nombre des œufs parthénogénétiques ayant atteint ou dépassé le stade blastula est de 15 sur 440 sujets, soit environ 3 %. On peut d'ailleurs reconnaître ici deux variétés :

1° Blastoderme relativement intact conservant ses dispositions initiales : feuillet, ébauche organoïdes diverses, etc., cas le plus rare, ou :

2° Blastoderme exclusivement constitué par des formations chorio-placentaires. — Cas plus nombreux et concordants. On peut ainsi homologuer aux blastodermes du premier groupe les embryomes de l'ovaire et, en particulier, la variété kystique ou dermoïde et au second les tumeurs exclusivement constituées d'éléments trophoblastiques différenciés, chorio-placentaires ou indifférenciés (choriomes).

Jusqu'ici, ces derniers ont été exclusivement rencontrés dans le testicule et l'ovaire humain, et le cobaye n'a même pas fourni d'observation de kyste dermoïde banal ; le cas de *Montroni*, précédemment résumé, représenterait peut-être le premier cas d'embryome. On voit donc tout l'intérêt qui doit s'attacher désormais à l'étude attentive des tumeurs ovariennes chez cet animal, puisqu'aucun autre mammifère ne donne des documents aussi favorables pour le problème des embryomes ovariens.

Bornons-nous, en terminant, à souligner les points suivants :

1° Des cas tels que celui de *Courrier* tendent à faire admettre que la maturité de l'ovocyte ne serait pas indispensable pour une segmentation parthénogénétique. On peut supposer, en effet, dit cet auteur, d'après la dimension de la matrice folliculaire, que le clivage avait débuté avant la fin de la période d'accroissement.

2° Une nouvelle étape expérimentale a été représentée par la parthénogénèse en culture; elle a été obtenue, pour la première fois, par *Champy* qui a vu un ovocyte de lapine segmenté en 8 blastomères distincts, sans apparence dégénérative.

3° Les variations numériques des chromosomes ont, dans l'évolution des complexus parthénogénétiques, une importance reconnue depuis longtemps. Ces derniers paraissent tous destinés à avorter, si un mécanisme de régulation ne rétablit pas le nombre diploïde des chromosomes (rapport nucléoplasmique fondamental pour la segmentation). La genèse des kystes dermoïdes ou embryomes correspondrait précisément aux cas où cette régulation a pu se produire. *Peyron, Lelièvre, Corsy* concluent, comme suit, le chapitre correspondant de leur étude. « *Il est permis, disent-ils, de considérer provisoirement l'existence déjà établie d'une série de complexus arrêtés à des stades successifs comme plus favorable à l'hypothèse de la régulation progressive qu'à celle d'une régulation précoce.* »

En résumé, la série d'observations déjà faites sur l'ovaire du cobaye, et qu'il y aurait lieu de poursuivre, aura été décisive pour l'orientation du problème des embryomes des glandes génitales. Leur origine parthénogénétique est actuellement la plus vraisemblable, et on abandonne les anciennes théories (inclusion de blastomères, inclusions régionales diverses), qui ne pouvaient expliquer ni les formations chorio-placentaires, ni la genèse des kystes dermoïdes multiples, bi-latéraux ou successifs.

On se reportera, pour l'étude détaillée de cette question,

au mémoire de *Peyron* et de ses collaborateurs, auquel est empruntée la figure 3 bis.

Tout récemment, *Champy* et *Bulliard*, à propos d'un embryome ovarien chez un canard (*Bull. Ass. Cancer. Mars 1931*), ont apporté des notions nouvelles du plus grand intérêt pour l'orientation ultérieure des recherches. Les complexes parthénogénétiques conduisant aux tumeurs leur paraissent devoir être rapportés à la segmentation anormalement précoce de gonocytes (1) (ovocytes pour l'ovaire) qui n'ont pas achevé leur maturation.

Poumons

Formations adénomateuses du poumon

Cas de Sternberg. — Dans le premier cas, on a constaté, dans le lobe inférieur droit du poumon, plusieurs petits nodules gris-blanc, gros comme des petits pois. A l'examen histologique, on trouve au centre d'un tel nodule une grosse bronche dont la muqueuse est fortement plissée. Autour, on trouve de petites cavités glanduliformes séparées par de minces cloisons et qui atteignent tout au plus la grandeur d'une alvéole pulmonaire, mais généralement plus petites, tapissées d'un épithélium cylindrique haut et contenant du libre; au niveau des grandes cavités, les cellules épithéliales sont assez hautes et ciliées à leur surface libre; au niveau des grandes cavités les cellules épithéliales sont beaucoup plus basses, comme aplaties, et on ne voit pas de bord cilié. Le plus souvent, les petites cavités sont

(1) « Plusieurs faits, disent-ils, cadrent avec cette hypothèse. « Tout d'abord la fréquence des embryomes du testicule où l'on « observe bien l'évolution de grandes cellules germinatives en cel-
« lules oviformes s'arrêtant d'ailleurs loin de la maturité; d'autre
« part, la rareté relative du placenta dans les embryomes de mam-
« mifères. Le placenta étant la première chose qui se développe
« dans l'embryogenèse normale devrait être le tissu le plus fré-
« quent des embryomes s'ils dériveraient d'ovules mûrs. Comme au
« contraire il y a lieu de croire que l'ordre dans lequel l'ovule
« acquiert probablement ses propriétés morphogènes est l'ordre
« phylogénique, on comprend que le placenta soit rare s'il s'agit
« du développement d'ovocytes immatures, puisqu'il est d'acqui-
« sition phylogénique récente. »

groupées autour d'une grande cavité et communiquent souvent avec celle-ci.

Dans le *deuxième cas*, il n'y avait qu'un nodule dans le lobe supérieur du pöumon. A l'examen microscopique, on constate des groupes de formations glanduliformes en boyaux ou arrondies, revêtues de cellules épithéliales cylindriques hautes, avec souvent un bord cilié. Dans les grandes cavités, la paroi est le plus souvent légèrement plissée. Les groupes des formations glanduliformes ne sont pas nettement délimitées, quelques-unes pénètrent assez loin dans le tissu pulmonaire. Au centre de ces groupes, on trouve, le plus souvent, une grosse bronche dilatée dont l'épithélium n'est conservé que par places et dont la paroi est infiltrée de leucocytes mono et polynucléaires; ces bronchioles contiennent également des leucocytes dans leur lumière. En un endroit, dans le centre d'un de ces groupes de formations glandulaires, on trouve une grosse cavité, où on ne reconnaît plus que les vestiges d'une paroi propre bronchique : nombreux streptocoques.

On a fait des coupes sériées dans un nodule du premier cas; on voit que les petites cavités sont en rapport avec des ramifications bronchiques. Ces formations glandulaires représentent simplement des coupes de très fines ramifications bronchiques.

Dans le *deuxième cas*, il y avait bronchite purulente aiguë provoquée par des streptocoques.

Ces formations peuvent apparaître probablement normalement et ne représentent pas des adénomes, mais des ramifications anormales des bronches.

Dans la *discussion*, qui suivit cette communication, *von Hensemman* déclara avoir vu un cas analogue, trouvé, par hasard, à l'autopsie d'un cobaye. Il y avait, dans la formation, une prolifération considérable (adénome destructif).

On retrouvera plus loin, à l'Etude des tumeurs provoquées, les caractères distinctifs entre ces lésions et celles obtenues expérimentalement par *Grumbach*.

CHAPITRE III

Sarcomes

(A) **Sarcome de type fusiforme (Lubarsch 1912).** — Deux cas.

I. — *Cobaye mâle*, tumeur grosse comme une pomme sur le dos; à la ponction, liquide rouge foncé hémorragique contenant de grandes cellules fusiformes et polymorphes. Tumeur très hémorragique avec de nombreux foyers nécrotiques, pénétrant profondément dans la musculature et adhérent, par places, à la colonne vertébrale; au niveau de la rate, nodules (du volume d'une lentille, d'un petit pois) blanchâtres et de consistance assez solide.

Examen histologique. Tumeur principale : *sarcome à grandes cellules fusiformes*, avec nécroses et hémorragies; par places, cellules polymorphes et même cellules géantes. Nombreuses mitoses. Infiltration destructive. A un endroit, la tumeur avait même pénétré dans une veine. Les nodules de la rate étaient composés de traînées de grandes cellules fusiformes avec une plus grande proportion de tissu conjonctif et des figures mitotiques plus rares.

Donc : Sarcome à cellules fusiformes du tissu sous-cutané avec métastases dans la rate.

II. — *Cobaye femelle* porteur d'une tumeur s'étendant de la région du menton jusqu'au sternum avec nombreuses métastases dans poumons, foie, rate, surrénales, ovaires, utérus et ganglions.

Métastases surtout nombreuses dans le foie (plus de 30 nodules, d'une tête d'épingle à noisette). Très grosses métastases dans ovaires qui étaient transformés en nodules gros presque comme une noix.

Microscopiquement : *Sarcome à cellules fusiformes géantes* avec une proportion relativement considérable de substance interstitielle fibrillaire et de très nombreuses mitoses dans la tumeur principale. *Lubarsch* note que, dans le premier cas, la croissance destructive et infiltrante était plus marquée localement que dans le deuxième cas. Dans les deux cas, métastases par voie sanguine.

Pour les deux cas, on a essayé des greffes. Dans le premier cas, la transmission a réussi jusqu'à la 6^e génération; les tumeurs greffées dépassaient la grosseur d'une noix et présentaient, comme la tumeur primaire, une forte tendance à la dégénérescence hémorragique. A partir de la 6^e génération, la tendance à la régression augmenta. La structure histol. des tumeurs greffées concordait avec celle des tumeurs spontanées.

Dans le 2^e cas, les résultats furent moins bons. A la 2^e génération, on a greffé 12 animaux (4 au niveau de la peau de la poitrine, 8 à la peau du dos). Les greffes prennent chez 3 animaux; nodules ne dépassant pas la grosseur d'un noyau de cerise; croissance assez lente; histologiquement : sarcomes à cellules fusiformes typiques, mais un peu riche en fibres et mitoses peu nombreuses.

A noter une constatation faite chez un animal de la 6^e génération du premier cas; on trouve, au niveau d'un nodule sarcomateux envahissant la peau, une infiltration dans laquelle pénètre l'épithélium de surface sous forme de cordons solides, en partie cornés, avec mitoses assez nombreuses. Ceci montre qu'une prolifération sarcomateuse peut déclencher une prolifération épithéliale.

(B) **Sarcomes globocellulaires et lymphosarcomes.**

1^o *Bender*. — Cas qui nous est connu seulement par une analyse : sarcome du cœur publié sous le diagnostic de lymphosarcome.

2^o *Muguez* (1917). — Tumeur de la région thyroïdienne. Volume d'une mandarine, surface mamelonnée, énucléation facile.

Dans le foie et dans le rein, petits noyaux résistants.

Histologiquement, sarcome de type globo-cellulaire dont la structure est identique à celle de la tumeur primitive. Volumineux noyaux riches en chromatine, mince bordure cytoplasmique; par places, éléments géants disséminés. Greffe positive. 9 passages chez le cobaye. Malheureusement, le nombre des animaux positifs est faible.

[Remarque : La nature de ces cas paraît donc encore douteuse. La microphoto de la tumeur primitive fait bien admettre un véritable sarcome à cellules rondes ou lymphocytaires, mais les métastases, en particulier celles du rein, ont une physionomie moins nette.]

(C) Lipo-sarcome.

Cas de Murray (1915) (Lipo-sarcome greffé) (fig. 4, 5, 6 et 7). — Femelle âgée, présentant une grosse tumeur dure de la région mammaire gauche. Peau et mamelon refoulés, pas d'adhérences. Autopsie (mars 1913) : tumeur fortement nécrosée au centre. Greffe, dans la région de l'aîne droite, à 12 cobayes normaux et à 14 autres cobayes ayant déjà reçu antérieurement, sans résultat, une greffe d'un adénome sébacé d'un cobaye.

72 jours après, de petits nodules apparaissent sur 3 cobayes de la première série. Ensuite, d'autres animaux les montrent à leur tour et, finalement, 10 présentent des tumeurs bien développées. Chez l'un d'eux, la tumeur n'a paru qu'au 7^e mois. Le pourcentage des greffes positives varie de 30 à 100 %, suivant les séries.

Cette évolution très lente explique le volume, parfois énorme, que peut atteindre la tumeur; l'ulcération est exceptionnelle; la mort survient ordinairement de façon brusque par pneumonie, en raison sans doute de l'accroissement excessif de la surface du corps qui trouble la régulation thermique.

Etude histologique. — Structure de lipome ou de lipomyosarcome suivant les points. Nombreux capillaires à paroi régulière; éléments géants, par places, éléments géants multinucléés.

L'auteur donne une série de figures montrant les mitochondries colorées en noir ou en rouge d'après la méthode de Schridde (fixation formol Müller), et, dans certaines, on suit la genèse, dans l'intervalle ou aux dépens des mitochondries, de globules de graisse (stades intermédiaires en forme de raquette).

Dans la figure 7, on peut voir nettement ces formes intermédiaires. Dans la figure 8, le processus est plus avancé, les globules graisseux ont conflué, refoulant d'une part les noyaux ici multiples et le cytoplasme qui montre ici un chondriome surtout granuleux. *Murray* considère sa tumeur comme un liposarcome, malgré l'absence de métastases microscopiques dans la série des greffes. Il remarque, à ce propos, qu'il a pu observer à la 7^e génération, dans une ramification de l'artère pulmonaire, des éléments néoplasiques embolisés.

(D) **Splénome malin.** — *M. et P. Guérin* (1925). — Cobaye mâle, mort sans cause apparente.

Autopsie. — *Foie* : Sur la surface, petits nodules saillants bien limités, d'aspect blanc jaunâtre, les plus gros atteignant le volume d'un gros grain de plomb. A la coupe, on voit des nodules identiques disséminés dans le parenchyme.

Rate ; blanc rosé, de consistance ferme, présente, au niveau de sa partie effilée gauche, une tumeur bien isolée, sans adhérences, du volume d'un noyau de cerise, de teinte jaune brun ou noirâtre, suivant les points, à surface un peu bosselée.

Rien ailleurs, macroscopiquement.

Examen histologique de la tumeur splénique. Deux aspects différents :

1° Un tissu sarcomatoïde, polymorphe, délimitant des logettes claires, où se trouvent de grands éléments cellulaires à un ou plusieurs noyaux et à protoplasma fortement acidophile.

Les colorations trichromiques révèlent la prédominance d'éléments conjonctifs.

De larges zones hémorragiques avec des amas de cellules néoplasiques, les unes d'aspect endothélial normal, les autres de type irrégulier ou même monstrueux.

Les cellules néoplasiques, grandes, à protoplasma assez dense, peu basophiles deviennent acidophiles dans les zones dégénératives; ovoïdes et massives, elles deviennent plus aplaties dans les régions à sinus sanguins sans prendre, toutefois, l'aspect fusiforme des cellules sarcomateuses.

Noyaux assez volumineux avec un réseau de chromatine clair, nombreuses cinèses typiques et atypiques. Un nodule métastatique du foie présente le même type cellulaire.

Les auteurs concluent à un sarcome primitif de la rate avec métastases hépatiques multiples.

La tumeur ne serait ni un fibrosarcome (capsule et travées fibreuses), ni un lymphosarcome (éléments lymphoïdes); elle proviendrait des grandes cellules endothéliales qui font partie du système réticulo-endothélial. Ce serait donc un splénome malin d'origine histiocytaire. Le cobaye porteur avait été, quelques semaines avant sa mort, croisé fortuitement avec une femelle normale, ce qui a permis de rechercher, chez les 40 animaux issus de cette souche, la prédisposition héréditaire. Lors de la publication de leur mémoire, les auteurs avaient, sur les 6 cobayes de la première génération, 4 décès sans cancer. Sur les 17 de la seconde, 12 décès sans cancer. Sur les 16 de la troisième, 11 décès sans cancer. En somme, mis à part les cas éventuels de cancer chez les survivants, le document est d'ordre négatif pour l'hérédité.

Appendice

Un kyste dermoïde de la cornée. *Brunschwig* (1928).

— Bien qu'il ne représente pas une véritable tumeur, nous mentionnons, ici, le cas jusqu'ici unique de *Brunschwig*. La malformation du segment antérieur de l'œil portait uniquement sur l'épithélium cornéen. La figure 8 et sa légende, nous dispensent de donner ici une description détaillée.

LIVRE II

CHAPITRE I

Les tumeurs expérimentales de la vésicule biliaire chez le cobaye

Cet intéressant chapitre a été ouvert par les travaux d'un Japonais, *Kasama* (1922). Sur 30 cobayes ayant survécu pendant 116 jours à l'introduction, dans la vésicule biliaire, de corps étrangers (petites pierres), cet auteur a pu obtenir 4 cas de tumeurs avec métastases dans le foie, l'intestin et la paroi thoracique. Il avait obtenu, d'autre part, sur ce même lot, une série d'autres tumeurs (6 tumeurs à type papillomateux, 10 tumeurs glandulaires hétérotypiques, 3 tumeurs hétérotypiques ou atypiques et 3 adénosarcomes). Malheureusement, comme le fit remarquer *Leitch*, ce nombre extraordinaire de tumeurs dépasse celui des animaux en expérience et, comme la moitié environ des animaux meurt après l'opération, on peut se demander s'il n'y a pas eu une erreur dans la résumé anglais qui nous a fait connaître ces travaux ou si les mêmes tumeurs ne figurent pas sous des rubriques différentes.

Leitch (1924), reprenant les expériences de *Kasama*, opère sur 40 cobayes. A un premier groupe de 25 animaux, il introduit, dans la vésicule biliaire, un ou deux calculs biliaires humains desséchés et non stérilisés. Un deuxième groupe de 5 animaux reçoit de petites pierres lisses stérilisées. 5 autres animaux des pilules de goudron et un dernier lot de 5 animaux des injections de lanoline fondue. Seuls les trois premiers groupes ont donné des résultats positifs. Sur les 35 animaux restant, 2 sont morts rapide-

ment d'hémorragie, 17 sont morts dans un délai de quinze jours à un an ; 15 vivent après quinze mois. Les 17 cobayes morts présentaient des lésions variables, suivant que leur survie était inférieure ou supérieure à quatre mois (fig. 9).

1° Survie inférieure à quatre mois : destruction et régénération de l'épithélium glandulaire.

2° Survie supérieure à quatre mois (8 cas) : lésions cancéreuses avec envahissement des tissus voisins.

C. Creighton (1924) conteste la nature cancéreuse des lésions observées par *Leitch*, invoquant, en particulier, l'absence de gros noyaux et de la colorabilité caractérisant les cancers. A quoi *Leitch* répond que les bourgeons fibreux n'ont jamais précédé les néoformations épithéliales et que les noyaux volumineux et la forte colorabilité ne sont pas des caractères constants des cellules cancéreuses.

Polettini (1923) injecte à 40 animaux quelques gouttes de goudron dans la vésicule. Malheureusement, en raison d'une épidémie, trois seulement survivent de deux mois à deux mois et demi après l'opération. Histologiquement, simples lésions adénomateuses.

Clementi (1927), sur 20 animaux ayant reçu des boulettes d'un mélange de goudron et de ciment, n'a pu en garder que 11. Un animal seulement aurait présenté un vrai cancer avec nodule (probablement métastatique) en plein foie.

Gioja (1929) a employé chez 4 cobayes de petits cristaux, chez 3 autres des pierres imprégnées par du goudron, chez 5 autres des fragments de filtre Chamberland imprégnés de xylol et chez 2 des fragments de sarcome globocellulaire d'un enfant. L'examen histologique a montré que les altérations ne sont pas liées directement à la nature des corps étrangers introduits. La durée de la survie entre en ligne de compte. L'hyperplasie fibro-épithéliale est la règle et peut conduire à l'adénome simple et papillifère, sans qu'on observe un vrai cancer infiltrant.

Delbet et Godard (1928), expérimentent sur 16 cobayes divisés en deux séries.

Première série : 6 animaux reçoivent des calculs de vésicule cancéreuse humaine.

Deuxième série : 10 animaux des calculs de vésicule lithiasique humaine banale.

Trois animaux du premier groupe et 5 du deuxième reçoivent en plus des injections de goudron dissout dans l'acétate d'éthyle.

Dans aucun cas, les auteurs n'ont observé de métastases ; lésions suspectes de cancer dans deux cas (fig. 10) de la deuxième série.

Ils notent, d'autre part, que les calculs provenant d'une vésicule cancéreuse humaine n'étaient pas radioactifs, ce qui semble contredire l'hypothèse de *Barlow*, suivant laquelle la radioactivité des calculs serait une cause de cancer. Les auteurs concluent que les calculs provenant d'une vésicule cancéreuse n'ont pas d'action cancérigène particulière.

Au total, le nombre des animaux ayant servi à l'expérimentation des divers auteurs est de 160. Ils ont donné 15 tumeurs de malignité plus ou moins certaine.

La pathogénie de ces lésions soulève des problèmes d'ordre théorique qu'il ne saurait être question de discuter ici. La part qui revient respectivement à l'irritation purement mécanique et à l'action cancérigène du goudron ne peut d'ailleurs être élucidée que par la comparaison de séries beaucoup plus nombreuses que celles étudiées par les auteurs.

Les beaux résultats obtenus à l'aide de mélanges radi-fères au niveau des voies biliaires, et qui seront étudiés plus loin, permettent d'espérer qu'avec de nouvelles techniques on pourra reproduire, au niveau de la vésicule, des tumeurs d'une malignité plus nette.

De nouvelles recherches dans cette voie nous paraissent donc indiquées.

CHAPITRE II

Tumeurs épithéliales du poumon à la suite d'injection d'un corynébacille diphtéroïde (1926)

Grumbach a réussi à isoler, dans plusieurs cas de lymphogranulomatose (maladie de Hodgkin), un corynébacille avec lequel il obtient dans 100 % des cas, chez le cobaye, une lésion inflammatoire chronique de pneumonie interstitielle. Dans certains cas, il s'y greffe une prolifération épithéliale issue des bronches.

Sur 37 cobayes infectés par des voies diverses (injection intra ou sous-cutanée, intra-péritonéale, intra-veineuse, par ingestion ou par implantation), 14 ont vécu plus de cent jours. Sur ces 14 cobayes, 9 présentèrent dans les poumons des lésions épithéliales allant au delà des simples hyperplasies; sur 5 cobayes, ayant survécu de 192 à 255 jours, on constate, chez 4, des tumeurs qui intéressent au moins les deux lobes d'un poumon et que l'auteur considère comme des chondro-adénomes en dégénérescence carcinomateuse. Bien que peu nombreux, ces faits sont des plus importants, en raison de l'opinion confirmative, particulièrement autorisée, du professeur *Askanazy* qui a examiné les coupes.

Dans tous ces cas, l'épithélioma se serait développé plutôt à la périphérie qu'au centre des foyers granulomateux, la réaction inflammatoire étant d'ailleurs très minime.

L'auteur est amené à montrer les différences de ces tumeurs provoquées vis-à-vis de celles observées occasionnellement dans les poumons du cobaye par *Sternberg* (voir plus haut : tumeurs spontanées).

Celles-ci consistent en un ou plusieurs nodules (les plus grands de la taille d'un petit pois), de couleur gris-blanc.

châtre, assez nettement circonscrits et irrégulièrement disséminés dans les poumons.

Ils représentent une prolifération adénomateuse à petite lumière tapissée en majorité de cellules cylindriques à cils vibratiles et se groupent, pour la plupart, autour d'une bronche avec laquelle ils représentent maintes fois des communications directes.

Sternberg n'y voit qu'une simple malformation indépendante de toute infection.

Selon *Grumbach*, ses 4 cas typiques se distinguent des précédents par les caractères suivants : au lieu de quelques petits nodules disséminés dans les poumons, il trouve des lobes entiers transformés en tumeur, les plèvres sont soudées, la consistance des tumeurs est cartilagineuse. Par contre, on ne voit pas la disposition concentrique des végétations adénomateuses, ni les nombreuses communications bronchiques sur lesquelles *Sternberg* insiste, et, d'autre part, la prolifération est beaucoup plus intense et destructive (lésions des muscles, des cartilages, etc...). L'auteur considère que le diagnostic d'adéno-carcinome s'impose, malgré l'absence de toute métastase.

Il conclut en considérant que le poumon représente chez le cobaye un organe sensible au facteur cancérigène. Le degré de la prolifération épithéliale serait en rapport direct avec la durée et l'extension de la poussée interstitielle. Le processus néoplasique serait multicentrique et intéresserait à la fois la muqueuse bronchique et le revêtement alvéolaire.

Les mêmes tumeurs ayant été observées chez des cobayes infectés les uns à Genève, les autres à Zurich, on peut exclure l'hypothèse d'une lésion endémique dans un élevage. D'autre part, il a examiné des centaines de cobayes normaux sans rencontrer de lésions semblables. Il signale enfin l'analogie entre ces lésions expérimentales du cobaye et une maladie chronique spécifique du mouton, la Jagziekte récemment étudiée par *Cowdry* sur les troupeaux du sud de l'Afrique.

Cette maladie, d'étiologie inconnue, présenterait avec les lésions étudiées par *Grumbach* des analogies histologiques

très marquées (épaississement des cloisons intervalvéolaires par foyers, sans relation apparente avec les bronches et qui seraient issues, selon *Cowdry*, des alvéoles plus que des bronches).

Indiquons, à notre tour, pour compléter ces rapprochements intéressants apportés par *Grumbach*, que tout récemment un bactériologiste français, *Aynaud*, dans une note à la Société de Biologie (*C. R. S. B.* 1926, T. 95, p. 540), a établi le premier que la Strongylose broncho-pulmonaire du mouton, pouvait conduire au cancer, de préférence chez les vieux animaux ayant survécu à l'infestation.

On trouvera une description succincte et de bonnes figures dans la thèse de doctorat en pharmacie de *Bénech* (*Parasites et cancer*, Paris 1931, travail fait dans le laboratoire d'*A. Peyron*).

CHAPITRE III

Rayons X et Radium

I. — Sarcome expérimental provoqué chez le cobaye par l'action des rayons X

Cas de *Goebel et P. Gérard* (1926)

Les auteurs ont soumis à l'action répétée des rayons X une vingtaine de cobayes : un seul a présenté un néoplasme.

Cobaye irradié sur le dos. Huit séances de 8 à 10 jours d'intervalle (60.000 volts milliampères, 1h. sans filtre). Au bout de trois mois, perte des poils dans la région dorsale; deux mois après, ulcération de 3×5 cm. de surface, recouverte d'une croûte mince se détachant par moments. Deux mois plus tard, la croûte superficielle s'épaissit brusquement en même temps qu'elle est soulevée par une masse charnue sous-jacente de 3 cm. de diamètre; l'animal ne paraît pas en souffrir fortement.

Un mois et demi après, l'animal meurt brusquement. (Poids de l'animal au début de l'expérience : 510 grammes. A sa mort : 570 grammes; à défalquer 98 grammes, poids de la tumeur).

Formule leucocytaire 81, 4 % de polynucléaires pour 16 % de lymphocytes avant l'irradiation, alors qu'à la mort, formule inversée 8 % de polynucléaires pour 86 % de lymphocytes).

A l'autopsie : tumeur envahissant les organes sous-jacents, muscles vertébraux, tissu osseux des côtes et du rachis. Pas de métastases, macroscopiquement. A l'examen histologique, sarcome à cellules polymorphes dans lequel abondent des cellules volumineuses à noyaux monstrueux

ainsi que des amas symplastiques. Les mitoses sont fréquentes et souvent anormales. Les cellules néoplasiques se sont infiltrées entre les fibres musculaires des muscles du rachis, qu'elles dissocient et détruisent, et arrivent jusqu'aux os dont elles entament le manchon d'osséine. Cavité médullaire intacte.

Greffé à 10 cobayes avec des résultats négatifs.

Ce cas est de même ordre que l'observation initiale de *Clunet* et *Raulot-Lapointe* sur le rat qui représentait le premier sarcome expérimental par rayons X.

II. — Expériences de Daels et Biltris

Première série (figures 11, 12 et 13). — Chez 25 cobayes, on a, après trépanation, glissé entre la paroi interne de la boîte crânienne et les méninges un petit cylindre d'un mélange constitué par deux tiers de paraffine à 58° et un tiers de terre à diatomés, avec une teneur de 1/110000° de radium élément et 1/3000° d'acide arsénieux.

Après douze mois, 10 animaux encore en vie : ils sont tous morts au cours de la seconde année. Un animal, mort après quinze mois, avait présenté, trois mois après l'introduction d'un tube de paraffine à l'intérieur du crâne, des convulsions nettes se répétant tous les deux ou trois mois.

A l'autopsie : tumeur comprimant le cerveau, développée en majeure partie à l'intérieur de la cavité crânienne. Elle avait perforé la paroi du crâne et poursuivait son développement sous la peau (fig. 11). Histologiquement, sarcome fusocellulaire avec quelques éléments multinuclées.

Deuxième série : 25 animaux. — On a introduit, entre les méninges et la paroi crânienne, un petit tube de verre rempli à trois reprises, chaque fois après évaporation du solvant, avec une solution de bromure de radium à 1/7500°. Après trois ans, 3 animaux survivaient. Sur 1 animal, mort après vingt-cinq mois et qui avait présenté des crises convulsives à partir du vingt-deuxième mois, on trouva, à la surface externe du crâne, une tumeur du volume d'un gros

pois. Dans cette tumeur fut retrouvée l'extrémité du petit tube de verre qui était ressorti.

Histologiquement, sarcome très actif, mais polymorphe, dissociant le tissus osseux.

Troisième série : 36 cobayes. — Après ponction au trocart, reçurent, dans le péritoine et dans la plèvre respectivement, deux petits tubes de verre contenant une solution de radium de $1/10000^e$. Après trois ans, 3 survivaient ; 1 mort après deux ans et demi présentait à l'autopsie de l'ascite et des tumeurs multiples dans le foie. Trois petits tubes de verre furent retrouvés adhérant au péritoine derrière le pylore. En ce point, tumeur du foie adhérente à l'estomac. Un quatrième tube était au milieu d'un autre bloc néoplasique dans le foie. « *Nous devons cette tumeur, disent les auteurs, à une erreur de technique. Voulant atteindre l'espace pleural par ponction dans l'angle costo-vertébral, ce qui nous a toujours réussi, nous avons, dans ce cas-ci, introduit au moins un tube dans le foie.* »

Histologiquement, épithéliome des voies biliaires intra-hépatiques dont les auteurs donnent de multiples micro-photos.

Quatrième série. — Les auteurs ont utilisé ici des lanières de collodion radifères. Dans cette technique ingénieuse, du sel de radium insoluble, mélangé en proportions connues avec une poudre inerte, est mis en suspension dans du collodion ; celui-ci est versé dans un récipient qu'on recouvre d'un cristalliseur renversé, l'évaporation se fait par le bec de ce dernier. Il reste une petite pellicule qu'on découpe en lanières. Les auteurs ont préparé des lanières de teneurs différentes en substance radio-active variant, pour un millimètre carré de lanière, entre $1/5000^e$ et $1/20000^e$ de milligramme de radium élément. Parmi les séries expérimentales correspondant à cette technique, l'une a donné de très beaux résultats.

16 cobayes reçoivent à travers un lobe du foie des lanières au $1/20000^e$ de 50 mm. de long sur 2 mm. et demi de large ; leurs bouts sont fixés sur le bord du foie par des fils de soie.

Ils meurent à intervalles variables, la lanière est retrouvée en place, entourée d'une zone cicatricielle.

L'un d'eux, mort après dix-neuf mois, présente de l'ascite et une tumeur hépatique dure, du volume d'une grosse noix adhérent à l'estomac et un nodule indépendant sur le mésentère.

Histologiquement, épithélioma des voies biliaires comme dans le cas précédent. L'épithélioma gastrique de type glandulaire, paraît, d'après les préparations obligeamment communiquées par les auteurs belges, être un nodule de propagation ou de métastase du précédent. Ce fait est d'autant plus intéressant que les métastases de l'épithéliome des voies biliaires intra-hépatiques en pathologie humaine sont exceptionnelles. Nous y reviendrons plus loin.

Une autre série de 22 cobayes a reçu des lanières dans le rein. On a trouvé, chez un animal mort après vingt-deux mois, une tumeur du rein, développée autour d'un calcul gros comme une petite cerise qui avait pris naissance autour de la lanière radifère.

Histologiquement, sarcome fusocellulaire.

Un autre animal offre une tumeur du volume d'une grosse pomme, de structure sarcomateuse polymorphe.

En résumé, jusqu'ici, les auteurs belges ont réalisé : 2 sarcomes d'origine probablement méningée; 3 épithéliomes des voies biliaires intra-hépatiques; 2 sarcomes du rein. Ils reconnaissent que, pour deux de ces tumeurs, le rôle exclusif ou prédominant de l'irradiation « pouvait à la rigueur être contesté : à savoir, pour le cancer glandulaire obtenu chez la souris au moyen de paraffine contenant en même temps un peu d'acide arsénieux, et pour un des sarcomes méningés obtenus par mélange de paraffine avec un sel de radium et une trace d'acide arsénieux. »

En ce qui concerne l'épithéliome glandulaire de l'estomac accompagnant un des cas d'épithéliome biliaire, les auteurs belges, sans avoir décrit en détail sa structure histologique dans leur mémoire initial, l'avaient considéré comme issu des glandes gastriques, mais il faut souligner que, dans

un cas comme dans l'autre, cette tumeur gastrique présente un intérêt considérable. L'expérimentation des auteurs belges n'est pas moins importante en ce qui concerne les tumeurs de type conjonctif. On avait longtemps considéré que l'action cancérigène des rayons X et, ultérieurement, celle du radium (1), s'exerçait de préférence, sinon exclusivement, sur les revêtements cutanéomuqueux. Leurs deux sarcomes du cobaye, rapprochés de celui de *Goebel* et *Gérard* et de ceux qu'ils ont obtenus antérieurement chez le rat, établissent, au contraire, l'action sarcomatogène des irradiations. Tout récemment, *Schürch* et *Uehlinger* viennent d'obtenir chez le lapin, deux ans après une irradiation unique au radium, un sarcome ostéogène du maxillaire. La description histologique de leur tumeur, étudiée à l'Institut d'anatomie pathologique de Zurich (Prof. *von Meyenburg*), ne laisse aucun doute sur sa malignité (bonnes microphotos). Voici donc une série de documents dont il est inutile de souligner l'importance pour la biologie générale des tumeurs; ils permettront d'expliquer certaines lésions survenues après certaines irradiations intempestives ou même exactement dosées. Les faits de cet ordre, sur lesquels l'attention commence d'être attirée, avaient été considérés, jusqu'ici, comme de simples récides, alors qu'ils représentent, dans certains cas, de nouvelles tumeurs de type histologique distinct. *Wagner* vient de publier récemment une observation de cet ordre. Un cancroïde de la tempe avait été traité plusieurs fois par des rayons X et du radium. Quatre mois après la dernière irradiation apparut, à l'endroit traité, une tumeur offrant les dispositions histologiques du sarcome, et l'auteur estime qu'elle a pu être provoquée par les rayons (*Wagner. A case of sarcoma deve-*

(1) Celle-ci a été démontrée par les mêmes auteurs après une série d'expériences sur la souris et le rat dont les résultats, accueillis d'abord avec scepticisme par certains auteurs, sont incontestablement positifs (voir *Daels, Bull. Ass. du Cancer* 1926). Chez le rat blanc ils ont obtenu 10 sarcomes sous-cutanés ayant apparu de 8 à 22 mois après l'introduction du foyer radifère. Chez la souris trois sarcomes (au bout de 8 mois), un cancroïde cutané (au bout de 10 mois) et un épithélioma mammaire (au bout de 6 mois).

loping after radium treatment of epithelioma in the temporal région. Acta radiol. Stockh. 9, 1928).

Schürch et Uehlinger, auxquels nous empruntons ces indications, signalent que des faits analogues auraient été observés récemment par *Alius* et *Mittermaier*, mais ne donnent malheureusement pas la référence bibliographique. [Schürch et Uehlinger : *Experimentelles Knochensarkom nach Radiumbestrahlung bei einem Kaninchen* — Z. Krebsforschg. 33 : 476; 1931].

LIVRE III

Etude synthétique

1° Pour les **tumeurs spontanées**, le nombre des cas est encore trop faible pour qu'on puisse songer à établir des comparaisons avec les tumeurs des autres mammifères. Néanmoins, on peut en dégager provisoirement les conclusions suivantes :

a) En ce qui concerne la rareté des tumeurs mammaires, le cobaye occupe une place intermédiaire entre le lapin (qui n'en montre jusqu'ici aucun cas) et le rat, chez lequel elles présentent une rareté relative par rapport à la souris (1). Par contre, il se distingue du lapin par l'absence jusqu'ici complète des épithéliomes utérins qui représentent, chez ce dernier, plus de la moitié des tumeurs malignes. D'autre part, la rareté relative de ces tumeurs accentue encore les différences avec le rat qui constitue, comme on le sait, le mammifère le plus prédisposé aux tumeurs du tissu conjonctif.

b) En ce qui concerne les greffes, cette question capitale de pathologie expérimentale n'a pas encore fait l'objet d'études spéciales. La tumeur mammaire de *Jones* s'est éteinte sans avoir été mise en série dans d'autres labora-

(1) Se reporter, pour le rat, à la monographie récente de *Bullock et Curtis*. Le nombre total des cas observés jusqu'ici au laboratoire de Pr. *Wood* (Institut Crooker, Colombia, New-York) est de 521, mis à part le sarcome du foie à cysticerques. Sur ce nombre, les tumeurs malignes (309) l'emportent de beaucoup sur les bénignes (212). Les tumeurs mammaires, au nombre de 94, comprennent simplement 7 cas malins, dont 3 adénosarcomes, 2 épithéliosarcomes et 2 épithéliomes kystiques à métaplasie dermoïde; les autres sont classées comme fibro-épithéliomes bénins (*Journ. of Cancer Research*, mars 1930). Les épithéliomes malins de la peau, de l'utérus etc..., l'emportent de beaucoup en importance chez le rat sur ceux de la glande mammaire.

toires, et nous ignorons si les greffes de la tumeur surrénale de *Roskin* ont pu être poursuivies. De toute façon, on n'a pu encore vérifier sur le cobaye les faits fondamentaux observés sur la souris (stroma-réaction, épithélio-sarcomes, etc.), dont la généralisation aux mammifères offre cependant un intérêt capital; et nous ne parlons pas ici des nombreuses questions importantes de biologie ou de thérapeutique expérimentale (chimiothérapie, etc.), pour lesquelles la souris, et même le rat, ne constituent pas des objets favorables. Toutefois, il paraît déjà acquis que l'évolution des greffes est sensiblement plus longue que chez ces derniers animaux.

Pour l'épithéliome mammaire de *Jones*, la survie paraît plus longue que dans l'épithélioma surrénal de *Roskin* (sans tenir compte, bien entendu, des extirpations chirurgicales faites dans le premier cas sur la plupart des greffes et qui ont prolongé l'évolution).

Il faut noter que la comparaison avec la durée des greffes du lapin est encore difficile, parce que nous ne disposons pas, chez ce dernier, d'un épithéliome mammaire mis en série. Le premier cas greffé, le séminome de *Paine* et *Peyron*, a une évolution remarquablement lente (deux ans et demi, généralisation viscérale); l'épithéliome cutané du scrotum issu de syphilome, récemment greffé par *Brown* et *Pearce* et dont l'étude se poursuit dans plusieurs laboratoires, entraîne la mort après 12 à 14 semaines, la greffe, fait curieux, n'étant positive qu'à l'intérieur du testicule.

Pour le liposarcome de *Murray*, son évolution exceptionnellement lente est en rapport plutôt avec sa bénignité qu'avec l'espèce zoologique elle-même.

c) En ce qui concerne le rôle étiologique éventuel des parasites, le cas de *Champy* montre déjà qu'on devra en tenir compte, étant donné la rareté de l'infestation par les nématodes d'une part, et celle des tumeurs mammaires de l'autre.

2° Tumeurs provoquées.

A. — Tumeurs de la vésicule biliaire. Les faits positifs

obtenus à l'aide de corps étrangers divers mélangés à du goudron, de la lanoline, etc., sont en somme de même ordre, et leur malignité reste contestable en l'absence de métastases, bien que certains des cas de *Leitch* soient démonstratifs. Il nous paraît que cette expérimentation, ainsi arrivée à son point mort, devrait être reprise sur de nouvelles bases en s'inspirant par exemple des procédés ingénieux de *Daels* et *Biltris*.

B. — Les tumeurs pulmonaires de *Grumbach*, obtenues après inoculation microbienne, appellent de nouvelles investigations portant à la fois sur la réalité et la fréquence des néoformations malignes, leur origine et leurs stades successifs. Leur comparaison avec les lésions de la strongylose broncho-pulmonaire du mouton et celle de la Jagziekte de l'Afrique du Sud, nous paraît indispensable.

C. — Les tumeurs obtenues par les rayons X et le radium ont un intérêt expérimental variable suivant les types histologiques réalisés.

1° Les sarcomes sont évidemment les plus favorables pour obtenir des greffes en générations successives pouvant servir à des études diverses de biologie ou de thérapeutique expérimentale. Au contraire, les greffes sous-cutanées de l'épithéliome des voies biliaires sont restées jusqu'ici négatives; il serait intéressant de vérifier si les greffes intra-hépatiques donnent de meilleurs résultats;

2° Par contre, les épithéliomes des voies biliaires ont un intérêt majeur pour une série de problèmes de cancérologie ou même de pure embryologie expérimentale. On doit les rapprocher des tumeurs malignes déterminées dans les voies biliaires extra et intra-hépatiques par les distomes, en particulier par *Opisthorchis felineus*, et qui sont bien connues chez l'homme (études initiales d'*Askanazy* sur des pêcheurs de la Prusse orientale) ainsi que chez le chat (étude récente de *Hoogland* chez le chat, *Ztschr. f. Krebsf.* 1929). On se reportera, pour cette dernière question, à la thèse de doctorat en pharmacie de *Bénech*, Paris 1931, Juin, *Travail du laboratoire*, d'*A. Peyron*) On note, dans ces divers cas, la même intégrité des travées hépatiques et l'aspect micro-

kystique des néoformations qui pourrait laisser croire à tort, dans certains cas, à un simple adénome kystique des voies biliaires. Les différences portent, du moins jusqu'ici, sur les métastases ganglionnaires et viscérales observées et soigneusement décrites dans les cas de *Hoogland* et qui paraissent faire défaut chez le cobaye, si l'on met à part la curieuse lésion gastrique d'un des cas de *Daels*. Cette identité des diverses tumeurs, issues les unes de l'action des parasites, les autres de celle des rayons au niveau des voies biliaires, est plutôt défavorable, il faut le reconnaître, à l'hypothèse d'un virus cancérigène véhiculé par les distomes et cadrerait mieux avec l'hypothèse d'un mécanisme cancérigène d'ordre général (régénération, notion des radiations mitogénétiques de *Gurwitsch*, etc.). Les auteurs belges ont parfaitement compris la difficulté des problèmes pathogéniques que posent leurs résultats expérimentaux (1). Il est évident qu'une étude histologique ou même cytologique minutieuse des voies biliaires, en particulier dans les stades de début, sera nécessaire pour préciser le mécanisme des lésions. Mais, d'ores et déjà, leurs premiers résultats ouvrent à la pathologie expérimentale des tumeurs un nouveau champ d'investigations dont l'avenir confirmera certainement la richesse.

(1) « Nous retrouvons donc ici, disent-ils, dans l'espace, une série
« de tableaux qui nous indiquent ce qui s'est passé dans le temps,
« chronologiquement, à savoir : la dégénérescence des voies biliaires
« en cellules cancéreuses, dégénérescence qui s'est probablement dé-
« veloppée d'abord aux environs du tube de radium, sous l'action
« directe ou indirecte du rayonnement; puis les cellules cancéreuses
« ont été détruites elles-mêmes et remplacées à ce niveau par du
« tissu de sclérose, tandis que les éléments néoplasiques prolifé-
« rants se répandaient à distance dans les tissus sains. À l'en-
« droit même de l'éclosion de la tumeur demeurerait donc finale-
« ment un tissu de sclérose. Cette façon d'envisager les choses
« n'exclut en aucune façon la possibilité que la dégénérescence
« maligne soit consécutive à des modifications du tissu conjonctif
« et des modifications de circulation provoquées par l'irradiation,
« par exemple, par des phénomènes de sclérose locale et par des
« modifications dans la nutrition des éléments cellulaires, provo-
« quant finalement leur transformation en cellules malignes. Dans
« notre idée, elle n'exclut point non plus la possibilité que la
« dégénérescence maligne ait surgi à une certaine distance du
« tube, à l'endroit où des conditions toutes spéciales d'excitation
« des éléments cellulaires auraient été réalisées, à la suite d'une
« action directe ou indirecte des rayons. »

Conclusions

Parmi les mammifères d'observation facile, le cobaye est celui qui présente, jusqu'ici, le nombre le plus faible de tumeurs spontanées, du moins par rapport au nombre des individus observés et suivis dans les élevages. Jusqu'ici, on a trouvé simplement 5 cas de tumeurs spontanées épithéliales : 3 de la mamelle, une des capsules surrénales, une de l'ovaire, 2 cas de sarcomes malins du type fusiforme, 1 cas particulièrement intéressant de liposarcome, 1 splénome et 2 cas de sarcomes mal définis, globocellulaires ou lymphosarcomateux.

2° L'évolution des tumeurs greffées est plus lente que chez la souris et le rat, (4 à 7 semaines ordinairement pour l'épithéliome surrénal), plus longue pour l'épithéliome mammaire de *Jones*, dont la plupart des greffes ont été l'objet d'extirpations successives.

3° En ce qui concerne les tumeurs provoquées, la plus facile à obtenir paraît être celle de la vésicule biliaire après inclusion de corps étrangers variables, mêlés ou non à des substances cancérigènes (goudron, etc...), mais sa malignité reste contestable.

4° Par contre, les rayons X et le radium ont déjà permis d'obtenir, au niveau d'organes divers, des tumeurs dont la malignité n'est pas douteuse (sarcomes de la paroi du crâne et du rein, épithéliomes des voies biliaires intra-hépatiques). Ces derniers sont particulièrement intéressants à rapprocher des tumeurs du même type observées en pathologie humaine et surtout chez les animaux (chat *Hoogland*).

5° En ce qui concerne les tumeurs pulmonaires récemment obtenues par *Grumbach*, à la suite d'infections microbiennes expérimentales, de nouvelles recherches confirmatives paraissent nécessaires pour établir leur malignité, leur fréquence et leur mécanisme.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de thèse,
CHAMPY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

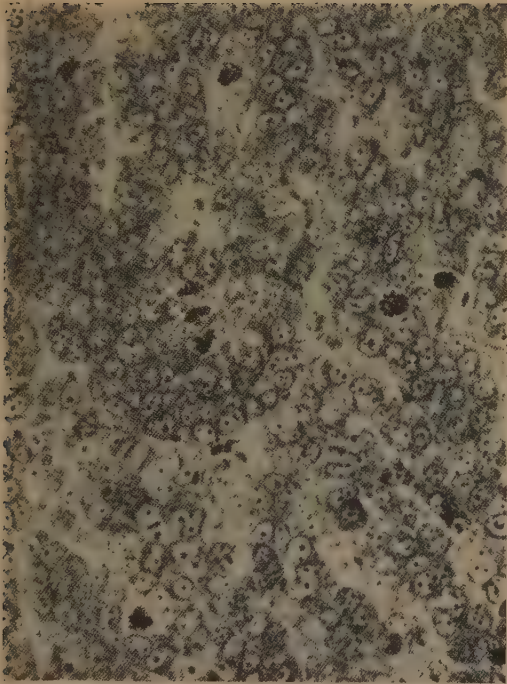


FIG. 1. — Cas de *Jones*. Epithéliome mammaire. Aspect général de la tumeur greffée. Disparition des lumières glandulaires.

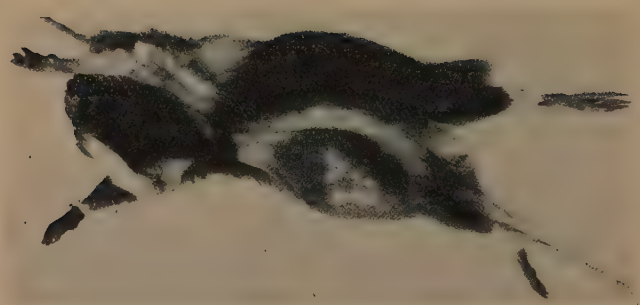


FIG. 2. — Empruntée à *Roskin*. Représente un des cobayes porteur de la greffe de l'épithéliome surrénal. La mort survient ordinairement entre le 30^e et le 45^e jour, la greffe dépassant à cette époque le volume d'une noix.

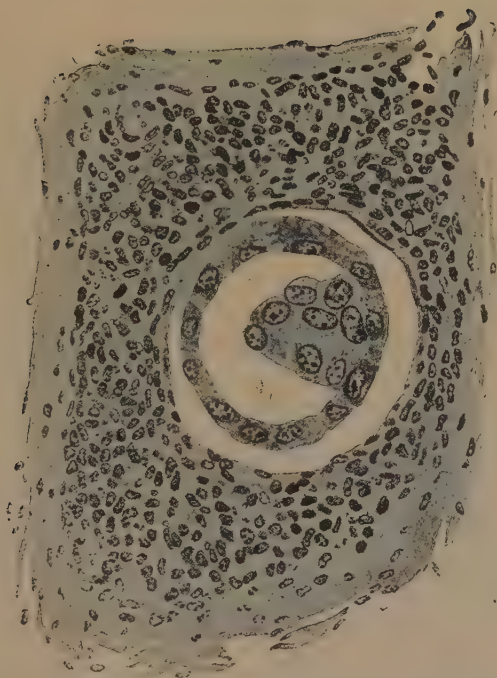


FIG. 3. — Blastocyste de la première observation de Courrier (cobaye). A la périphérie, cellules thécales.

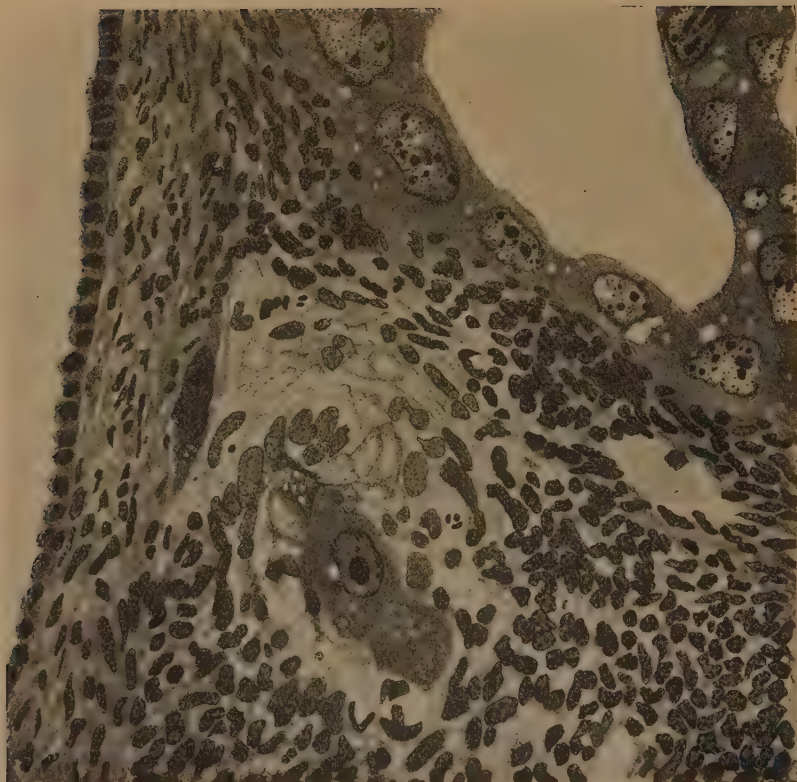


FIG. 3 bis. — Empruntée au mémoire de *Lelièvre et Peyron* (Bull. Assoc. Cancer, nov. 1927). Vue d'un segment superficiel de l'œuf parthénogénétique (ovaire de cobaye). Le point dessiné est pris au voisinage de l'épithélium de revêtement de l'ovaire; ce dernier est visible à la partie supérieure de la figure; à droite, un segment de la coque plasmodiale avec une cavité vasculaire dont les hématis n'ont pas été figurées. Cytoplasme vacuolaire, noyaux chiffonnés; en bas et à droite, un noyau d'aspect peigné; à gauche, infiltration de bourgeons plasmodiaux dans les cellules thécales.

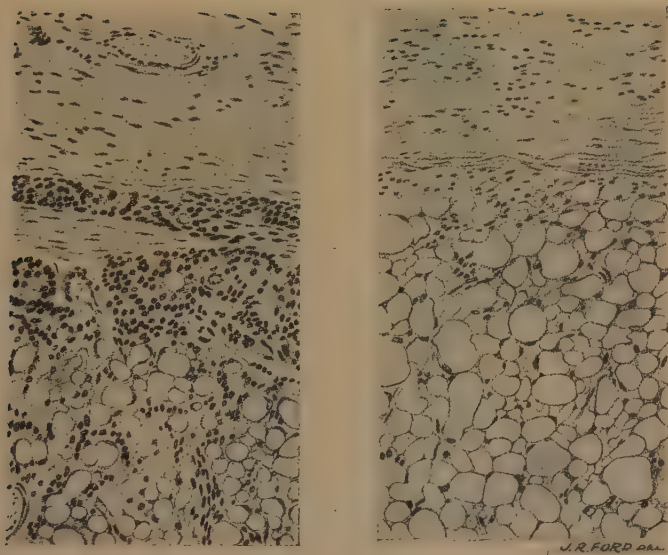


FIG. 4. — Liposarcome du cobaye. Tumeur spontanée. Cas de *Murray*. Deux aspects pris dans la même préparation. A droite, aspect de lipome banal; à gauche, passage au liposarcome, type cellulaire plus dense. Grossissement 45.

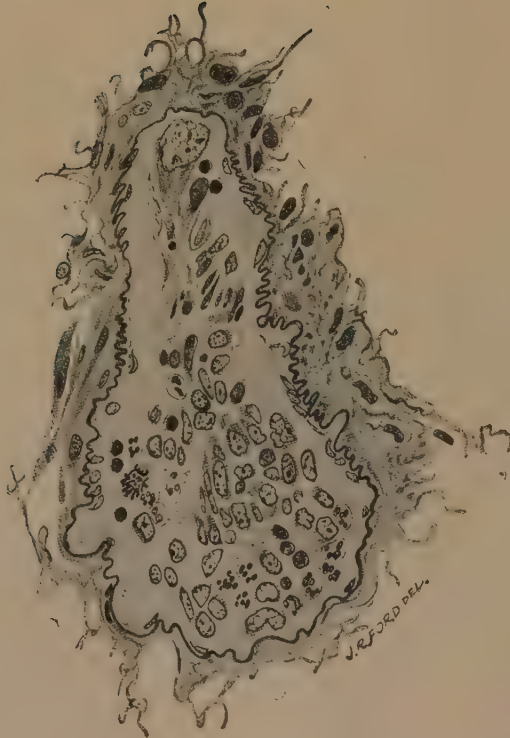


FIG. 5. — Même auteur. Greffe de la 7^e génération.
Branche de l'artère pulmonaire renfermant des éléments
néoplasiques embolisés dont un en mitose.



Fig. 6. — Même auteur. Représente une volumineuse cellule isolée montrant les apparences de transition entre les mitochondries et les globules de graisse.



FIG. 7. — Même auteur. Élément cellulaire à différenciation beaucoup plus avancée, globules multiples et confluents; les noyaux ici multiples sont refoulés, les filaments mitochondriaux fragmentés (granules).

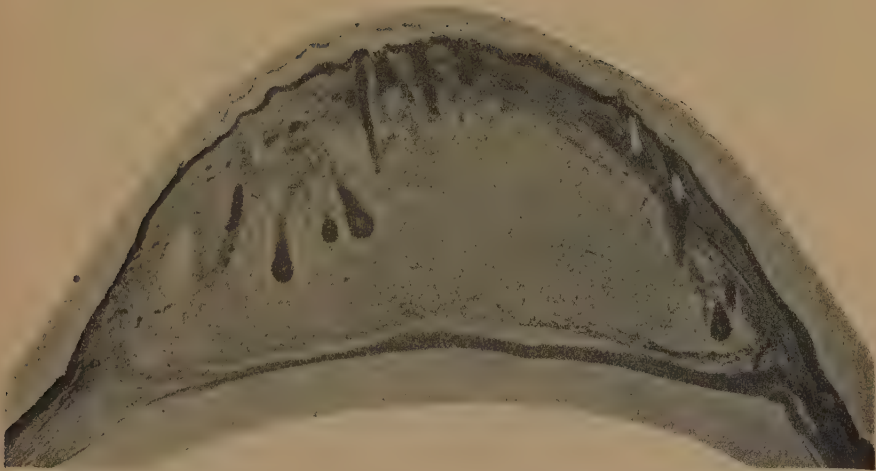


FIG. 8. — Cas de *Brunschwig*. Kyste dermoïde de la cornée. Fort grossissement correspondant à une section sagittale médiane. La place de la cornée est occupée par un tissu aréolaire bordé extérieurement d'un épiderme pluristratifié avec formations pilo-sébacées et musculaires lisses qui leur sont annexées. A la périphérie, l'épiderme se constitue avec la conjonctive. Le tissu propre de la cornée se divise en deux couches : l'une superficielle, l'autre profonde. — (Figure empruntée à l'*Am. Journ. of Path.* 1928).

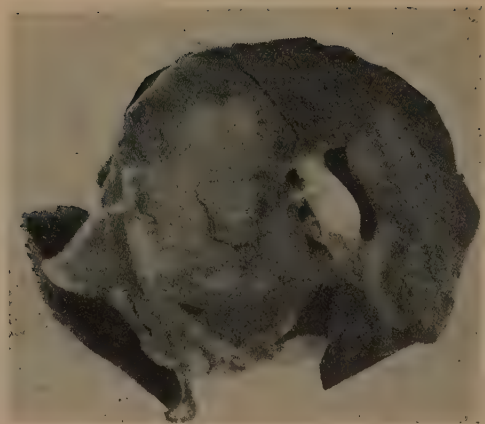


FIG. 9. — Empruntée à *Leitch*. Tumeur maligne de la vésicule biliaire; cobaye mort six mois après avoir reçu dans sa vésicule biliaire un fragment de brai. Bloc néoplasique volumineux nécrosé en son centre infiltrant le foie qui le recouvre et correspondant à la vésicule biliaire dont la paroi est irrégulièrement épaissie. A l'extrémité opposée, la tumeur se continue avec un nodule sous-cutané au voisinage des dernières côtes (partie gauche de la figure). Histologiquement, microkyste épithéliomateux infiltrant le parenchyme hépatique.

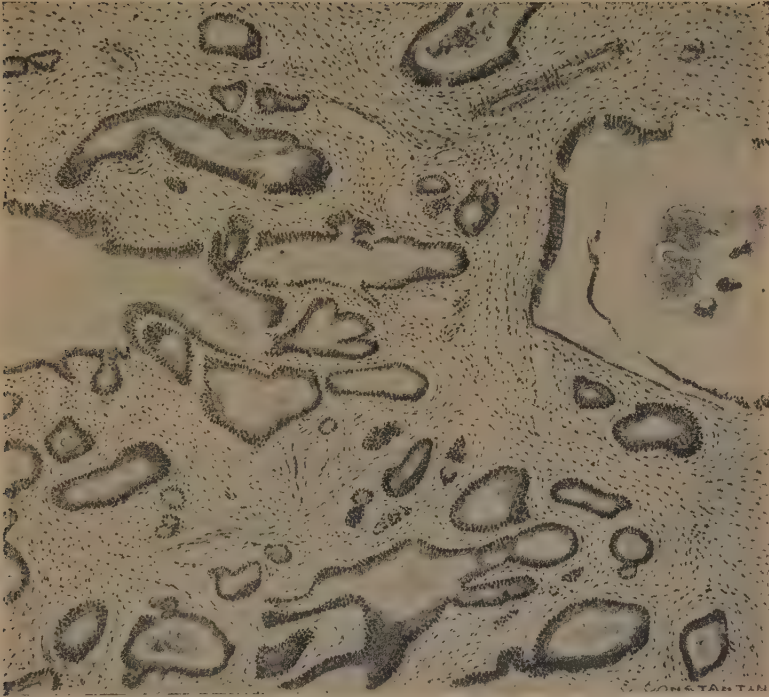


FIG. 10. — Empruntée à Delbet et Godard. Lésions produites dans la vésicule biliaire du cobaye par inclusion d'un calcul biliaire pendant dix-neuf mois. L'aspect d'ensemble rappelle celui d'un épithéliome colloïde d'origine intestinale; la sécrétion de mucus est abondante. (*Bull. Assoc. Fr. Cancer*, 1928, p. 354).

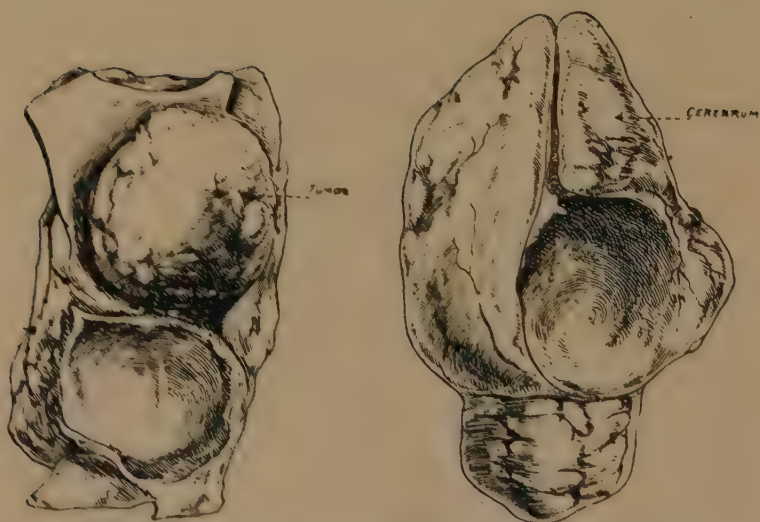


FIG. 11. — Empruntée à Daels et Biltris. (*Bull. An. Cancer*, janvier 1931). Sarcome de la paroi crânienne. Animal mort quinze mois après l'introduction, au contact des méninges, d'un petit cylindre renfermant un mélange de paraffine, de terre à diatomés avec une faible quantité de radium-élément et d'acide arsénieux. On voit, à droite, la tumeur incorporée à la paroi et, à gauche, la niche qu'elle avait creusée dans le cerveau, déterminant des convulsions.

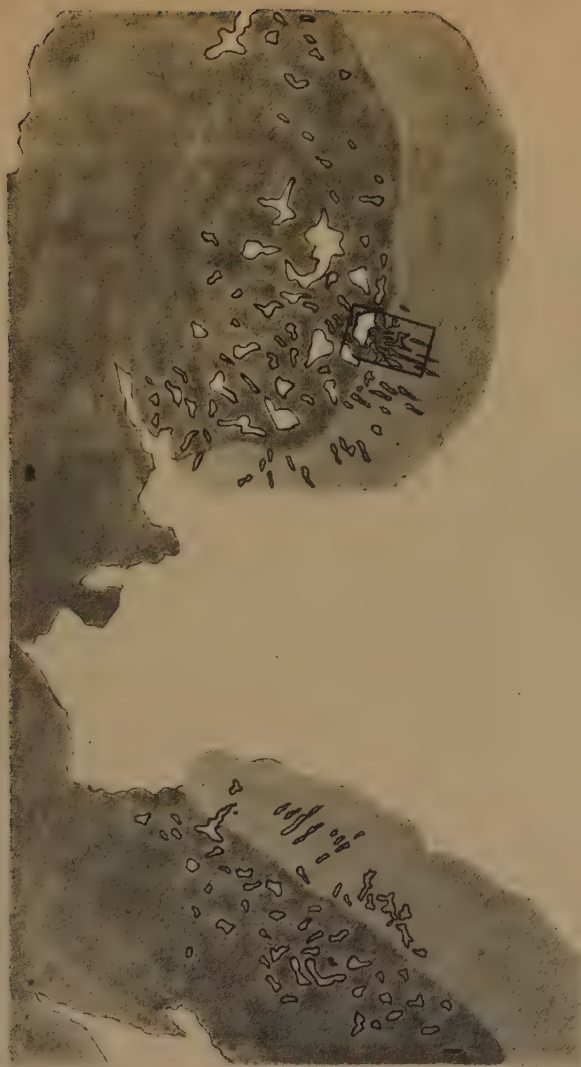


FIG. 12. — D'après les préparations obligeamment communiquées par *Daels et Biltris*. Foyer épithéliomateux développé dans la paroi gastrique au niveau d'une zone d'adhérences avec le foie. Cobaye mort dix-neuf mois après avoir reçu, à travers le foie, des lanières à 1/5000^e de milligramme de radium par mm². Sur cette figure schématique destinée seulement à montrer la topographie des lésions, on voit, à droite, la muqueuse gastrique, et à gauche, la zone d'adhérences avec le foie. Cette dernière n'est figurée qu'en partie, en raison de son étendue considérable. Les microkystes néoplasiques situés dans la sous-muqueuse reproduisent les dispositions histologiques de l'épithéliome des voies biliaires et paraissent représenter un nodule d'extension ou de métastase; mais, en certains points, les aspects observés pourraient laisser croire à un cancer primitif de l'estomac.



FIG. 13. — Même figure. Fort grossissement de la zone isolée dans le petit rectangle. En bas, microkystes néoplasiques dans la sous-muqueuse, en haut, glandes gastriques dissociées par les éléments néoplasiques venus de la profondeur.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Tumeurs spontanées

- BENDER LAURETTA. — Sarcome du cœur chez le cobaye. (*Laboratoires of the state Psychopathic Hospital, Iowa City, Iowa*).
- BLUMENSAAT et CHAMPY. — Un cas de tumeur mammaire chez le cobaye coïncidant avec la présence de nématodes. (*Bul. Ass. du Cancer*, 1928, p. 716).
- BRUNSCHWIG. — Kyste dermoïde de la cornée. (*Am. Jour. of Path.* 1928).
- GUÉRIN (M. et P.). — Contribution à l'étude de l'hérédité du cancer basée sur l'observation d'un splénome malin chez le cobaye. (*Néoplasmes*, 1925, 5 septembre).
- JONES. — Le carcinome transplantable de la mamelle chez le cobaye. (*J. exp. Med.*, 1916, 23, 1, p. 211).
- KLEINKUHNER. — Les tumeurs spontanées du cobaye. (*Dissert. Hannover*, 1916, 169).
- LOEB L. — On progressive changes in the ova in mammalian ovaries. (*Journ. of med. research*, vol. 6, 1901).
- LOEB L. — Über hypertrophische Vorgänge bei der Follikelatresie, nebst Bemerkungen über die Oocyten in den Marksträngen und über Teilungserscheinungen am Ei im Ovarium des Meerschweinchens. (*Arch. f. mikr. Anat.*, L XV, 1905).
- LOEB L. — Über chorionepitheliomartige Gebilde im Ovarium des Meerschweinchens und über ihre wahrscheinliche Entstehung aus parthenogenetisch sich entwickelnden Eiern. (*Z. f. Krebsf.*, XI, 1912).
- LUBARSCH. — Über spontane Impisarkome bei Meerschweinchen. (*Z. f. Krebsf.* 16 : 315, 1919).
- MONTRONI LUIGI. — Sopra alcune particolarità istopatologiche e istogenetiche di un adeno-cistocarcinoma ovarico della cavia. (*La Nuova Veterinaria*, Anno 1930).
- MUGUEZ C. — Sarcome globocellulaire de la peau (dos), avec des métastases dans le foie, reins, pancréas. (*Rev. de l'Inst. Bact. Buenos-Aires*, 1917, 1, 147, vol. I).
- G. ROSKIN. — Eine bösartige Geschwulst beim Meerschweinchen. (*Virch. Arch.* 277 : 466, 1930).
- STERNBERG. — Adenomähnliche Bildungen in der Meerschweinchenlunge. (*Verh. d. dtsh. path. Gesellsch.* 6 : 134, 1903).

STERNEBERG. — Ein Adenokarzinom der Mamma bei einem Meerschweinchen 1913-10-362. (*Verh. d. dtsh. path. Gesellsch.*)

II. — Cancers provoqués

CLEMENTE. — Tumori sperimentali della colecisti, da catrame. (*Arch. Ital. di Chirurgia*, vol. XVII, fasc. VI, 1927).

CREIGHTON. — *The Brit. Med. Journ.* déc. 6th, 1924.

DAELS FR. et BILTRIS R. — Contribution à l'étude de la provocation de tumeurs malignes expérimentales au moyen de substances radio-actives. (*Bull. Assoc. fr. p. Et. du Cancer*, janvier 1931).

DELBET et GODARD. — *Bull. Cancer*, juin 1928, p. 347.

GIOJA. — Sui Condetti tumori sperimentale della cistifellea della Canci. (*Archiv. de l'Instituto Biochimico*, 1929, novembre).

GOEBEL et GÉRARD. — Sarcome expérimental provoqué chez le cobaye par l'action des rayons X. (*C. R. Biologie, Paris*, 1925, II, p. 1537).

GRUMBACH. — *Bull. Cancer*, 1926, XV, p. 213.

KAZAMA. — *Japan. Med. World*, nov. 1922, p. 309.

LEITCH A. — Gall stones and cancer of the gall bladder. (*British Medical Journal*, Septembre 1924, p. 451-454).

POLETTINI. — *Pathologica*, 1923.

ROUILLARD (J.). — *La Presse Médicale*, Paris, 1925, p. 1014.

